

Marta López Ramón

Estudio del remodelado cardíaco  
inducido por el ejercicio en el  
deportista veterano: detección  
bioquímica y mediante resonancia  
magnética nuclear de fibrosis  
miocárdica

Departamento  
Fisiatría y Enfermería

Director/es  
Serrano Ostáriz, Enrique

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**ESTUDIO DEL REMODELADO  
CARDÍACO INDUCIDO POR EL  
EJERCICIO EN EL DEPORTISTA  
VETERANO: DETECCIÓN  
BIOQUÍMICA Y MEDIANTE  
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR  
DE FIBROSIS MIOCÁRDICA**

Autor

Marta López Ramón

Director/es

Serrano Ostáriz, Enrique

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Fisiatría y Enfermería

2015





**Universidad**  
Zaragoza

## Tesis Doctoral

**ESTUDIO DEL REMODELADO CARDÍACO  
INDUCIDO POR EL EJERCICIO EN EL  
DEPORTISTA VETERANO.  
DETECCIÓN BIOQUÍMICA Y MEDIANTE  
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE  
FIBROSIS MIOCÁRDICA**

Autor

Marta López Ramón

Director

Enrique Serrano Ostáriz

Facultad de Medicina

2015



Zaragoza, 5 de octubre de 2015

Por la presente, D. Enrique Serrano Ostáriz, Doctor en Medicina y Cirugía y en calidad de Director del trabajo - *ESTUDIO DEL REMODELADO CARDÍACO INDUCIDO POR EL EJERCICIO EN EL DEPORTISTA VETERANO. DETECCIÓN BIOQUÍMICA Y MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE FIBROSIS MIOCÁRDICA* - presentado por Dña. Marta López Ramón para la obtención del grado de Doctor, hago constar mi informe favorable para la lectura del mencionado trabajo, así como su correspondencia con el proyecto de Tesis aprobado

Dr. D. Enrique Serrano Ostáriz



## ***AGRADECIMIENTOS***

A mi director de tesis, el Dr. Enrique Serrano Ostáriz, que desde el principio apostó con fuerza por este proyecto, y sin su apoyo no hubiera sido posible desarrollarlo, por ofrecerme la oportunidad de trabajar con él y transmitirme su interés y compromiso con la investigación.

A mis compañeras de investigación, la Dra. Pilar Catalán y la Dra. Silvia Izquierdo, por su valiosa colaboración y por el esfuerzo realizado en todo momento.

A mis compañeros de trabajo del Hospital Miguel Servet y de la Clínica Montecanal, por ayudarme y apoyarme en todo momento, por su compañerismo y su amistad.

A la Dra. Nuria Garatachea por su ayuda y colaboración.

A todos los voluntarios participantes en esta investigación, sin su desinteresada colaboración no hubiera sido posible realizar este trabajo.

A mis amigos, por su confianza y apoyo tanto en el ámbito profesional como en el personal.

A mis padres y a mi hermano, por darme más amor del que jamás podré devolver e inculcarme los valores de la responsabilidad, el trabajo y la bondad. Todo lo que soy es gracias a vosotros.

A Héctor, por estar siempre ahí, por su paciencia y comprensión, por entenderme y ayudarme durante todo este tiempo recorrido juntos.

A todos, gracias.



# **INDICE**



<b>1.-INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1.- EFECTOS BENEFICIOSOS DEL EJERCICIO FISICO EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR .....	3
1.2.- EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE EL VENTRICULO IZQUIERDO Y AURICULA IZQUIERDA.....	5
1.2.1.- Corazón de atleta .....	5
1.2.2.- Fibrosis miocárdica .....	7
1.2.3.- Tamaño de la Aurícula izquierda.....	10
1.3.- EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE EL VENTRICULO DERECHO .....	12
1.4.- EJERCICIO Y BIOMARCADORES DE DAÑO MIOCÁRDICO .....	17
1.4.1.- NT-proBNP .....	17
1.4.2.- Troponina I.....	19
1.4.3.- Elevación de biomarcadores durante el ejercicio .....	19
1.5.- ESTUDIO DE FIBROSIS MIOCARDICA MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CARDÍACA CON INYECCIÓN DE GADOLINIO .....	21
1.5.1.- Las técnicas de resonancia magnética aplicadas al estudio cardiaco .....	21
1.5.2.- Técnica de realce tardío del gadolinio .....	22
1.6.- ESTUDIO DE FIBROSIS MIOCÁRDICA MEDIANTE MARCADOR BIOQUÍMICO: Propéptido carboxiterminal del procolágeno de tipo I (PICP) .....	26
1.7.- ALTERACIONES EN EL ECG DEL DEPORTISTA .....	29
<b>2.- OBJETIVOS .....</b>	<b>35</b>
2.1.- OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO .....	37
2.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
<b>3.- MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>41</b>
3.1.- MUESTRA DE ESTUDIO.....	43
3.2.- VALORACIÓN ECOCARDIOGRAFICA .....	46
3.3.- VALORACIÓN ELECTROCARDIOGRAFICA.....	51
3.4.- ANÁLISIS DE BIOMARCADORES CARDIACOS.....	51
3.4.1.- NT- proBNP.....	52

3.4.2.- Troponina I .....	52
3.5.- ANÁLISIS DEL PICP .....	52
3.6.- OTRAS DETERMINACIONES DE LABORATORIO .....	53
3.7.- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CARDÍACA .....	53
3.8.- CRONOGRAMA.....	55
3.9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	55
<b>4.- RESULTADOS.....</b>	<b>57</b>
4.1.- DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS, FISIOLÓGICAS Y ANALÍTICAS .....	59
4.1.1.- Clasificación de la muestra en dos grupos: grupo control y grupo de deportistas..	60
4.1.2.- Clasificación de la muestra en tres grupos: grupo control, grupo de deportistas A y grupo de deportistas B .....	62
4.1.3.- Clasificación de la muestra en dos grupos según tipo de actividad: grupo de ciclistas y grupo de corredores.....	64
4.2.- ESTUDIO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO .....	66
4.2.1.- Comparación entre grupo control y grupo de deportistas .....	66
4.2.1.1.- Dimensiones de VI.....	66
4.2.1.2.- Masa de VI.....	66
4.2.1.3.- Función sistólica de VI.....	66
4.2.1.4.- Función diastólica de VI .....	67
4.2.2.- Comparación entre grupo control, grupo de deportistas A y grupo de deportistas B. ....	70
4.2.2.1.- Dimensiones de VI.....	70
4.2.2.2.- Masa de VI.....	70
4.2.2.3.- Función sistólica de VI.....	70
4.2.2.4.- Función diastólica de VI .....	71
4.2.3.- Comparación entre grupo de ciclistas y grupo de corredores.....	73
4.2.3.1.- Dimensiones de VI.....	73
4.2.3.2.- Masa de VI.....	73

4.2.3.3.- Función sistólica de VI.....	73
4.2.3.4.- Función diastólica de VI .....	73
4.3.- ESTUDIO DEL VENTRICULO DERECHO.....	75
4.3.1.- Comparación entre grupo control y grupo de deportistas .....	75
4.3.1.1.- Dimensiones de VD .....	75
4.3.1.2.- Función sistólica de VD .....	75
4.3.2.- Comparación entre grupo control, grupo de deportistas A y grupo de deportistas B.....	77
4.3.2.1.- Dimensiones de VD .....	77
4.3.2.2.- Función sistólica de VD .....	77
4.3.3.- Comparación entre grupo de ciclistas y grupo de corredores.....	79
4.3.3.1.- Dimensiones de VD .....	79
4.3.3.2.- Función sistólica de VD .....	79
4.4.- BIOMARCADORES: troponina I, NT-proBNP y PICP.....	80
4.4.1.- Comparación entre grupo control y grupo de deportistas .....	80
4.4.2.- Comparación entre grupo control, grupo de deportistas A y grupo de deportistas B.....	81
4.4.3.- Comparación entre grupo de ciclistas y grupo de corredores.....	82
4.4.4.- Correlación de biomarcadores con otras variables .....	82
4.5.- RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR CARDÍACA .....	83
4.5.1.-Comparación entre grupo control y grupo de deportistas .....	83
4.5.1.1.- Volumen, masa y función de VI .....	84
4.5.1.2.- Volumen y función de VD .....	84
4.5.1.3.- Volumen de AI.....	84
4.5.2.-Comparación entre grupo de ciclistas y grupo de corredores.....	87
4.5.2.1.- Volumen, masa y función de VI .....	87
4.5.2.2.- Volumen y función de VD .....	88
4.5.2.3.- Volumen de AI.....	88

4.5.3.-Realce tardío con gadolinio.....	89
4.6.- ECG .....	91
<b>5.- DISCUSIÓN.....</b>	<b>95</b>
5.1.- REMODELADO DEL VENTRICULO IZQUIERDO EN DEPORTISTAS VETERANOS .....	97
5.2. – REMODELADO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA EN DEPORTISTAS VETERANOS.....	101
5.3.- REMODELADO DEL VENTRICULO DERECHO EN DEPORTISTAS VETERANOS.....	103
5.4.- PICP .....	106
5.5.-ALTERACIONES EN EL ECG DEL DEPORTISTA .....	109
<b>6.- LIMITACIONES .....</b>	<b>113</b>
<b>7.- CONCLUSIONES .....</b>	<b>117</b>
<b>8.-ABREVIATURAS .....</b>	<b>121</b>
<b>9.- BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>127</b>

# **1.-INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN**



## **1.1.- EFECTOS BENEFICIOSOS DEL EJERCICIO FISICO EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR**

La actividad física regular tiene un efecto beneficioso más que demostrado en la prevención y tratamiento de numerosas patologías. Los hábitos de vida de las sociedades occidentales promueven comportamientos sedentarios perjudiciales para la salud. La inactividad física se considera uno de los mayores factores de riesgo de la enfermedad cardiaca e incluso se ha establecido una relación directa entre el estilo de vida sedentario y la mortalidad cardiovascular. Una persona sedentaria tiene más riesgo de ser obesa, diabética, tener el colesterol alto y sufrir un infarto de miocardio.

La actividad física diaria estimula una serie de cambios fisiológicos beneficiosos para la prevención y el tratamiento de muchas enfermedades crónicas del mundo occidental como la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la obesidad, la depresión y la diabetes mellitus (1). Es de reseñar que tanto la terapia conductual, mediante cambios en el estilo de vida, y dentro de ellos el desarrollo de ejercicio físico, pueden ser más importantes que distintas terapias (2).

Entre los efectos cardiovasculares beneficiosos del ejercicio regular figura la reducción de los factores de riesgo cardiovascular disminuyendo las cifras de tensión arterial, los triglicéridos y el colesterol LDL, aumentando el colesterol HDL, mejorando la función endotelial y la sensibilidad a la insulina y combatiendo la obesidad. También produce efectos beneficiosos a otros niveles como son una disminución de la viscosidad sanguínea, un aumento de la actividad fibrinolítica y una mejora de la perfusión tisular (3).

Como consecuencia de la práctica de ejercicio físico regular (entrenamiento), el organismo presenta modificaciones morfológicas y funcionales que denominamos adaptaciones. La constancia es necesaria para que el ejercicio produzca adaptaciones beneficiosas para la salud. La adaptación cardiovascular se produce a nivel estructural, funcional y molecular.

Hay múltiples mecanismos biológicos inducidos por el ejercicio que justifican la reducción de la mortalidad y la mejoría de la calidad de vida como son la disminución de la frecuencia cardíaca, disminución de la tensión arterial, reducción de la demanda de oxígeno miocárdica durante el ejercicio, aumento de la contractilidad miocárdica, mejora de la función endotelial, cambios en el sistema fibrinolítico, aumento del tono parasimpático y mejora de la perfusión miocárdica. El ejercicio mejora la perfusión miocárdica a través de tres fenómenos: dos que ocurren relativamente rápido, como son la mejoría de la función endotelial así como de la capacidad de las arterias coronarias para dilatarse; la otra mejoría, que necesita meses de realizar ejercicio, es el aumento de la densidad de capilares sanguíneos que lleva pareja una mejora de la perfusión miocárdica. También se produce con el paso del tiempo una regresión-remodelación de las placas ateroscleróticas en la circulación coronaria que resulta beneficiosa. Hay, por tanto, con el ejercicio físico una transición gradual que lleva a una mejora en la perfusión miocárdica. No solo los cambios estructurales y funcionales cardíacos, sino también los cambios en la trombogenicidad sanguínea y en la mejora de la función endotelial inducen una adaptación beneficiosa que reduce la aparición de eventos isquémicos, en gran medida relacionados con la capacidad trombogénica de la sangre, la formación del coágulo y la obstrucción del vaso donde asienta la placa inestable (4).

Los individuos que practican actividad física regular tienen una mayor supervivencia y menor morbilidad que los individuos sedentarios. Numerosos estudios han revelado que los atletas participantes en eventos de resistencia como por ejemplo el Tour de Francia viven más que los sedentarios (2), (5), (6).

Sin embargo, si la exposición repetida a niveles de ejercicio más altos, como aquellos requeridos en la participación de deportes de resistencia profesional, realmente también tiene un efecto positivo sobre el estado de salud y en concreto sobre la función cardíaca es un tema más polémico.

## **1.2.- EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE EL VENTRÍCULO IZQUIERDO Y AURICULA IZQUIERDA**

### **1.2.1.- Corazón de atleta**

En el ejercicio con predominio de contracciones musculares de tipo dinámico y una demanda energética de tipo aeróbico (carrera de resistencia, ciclismo, etc.) el sistema cardiovascular debe mantener un gasto cardíaco elevado durante un tiempo prolongado. Es el entrenamiento continuado mediante este tipo de ejercicio de resistencia, el que induce unas adaptaciones morfológicas y funcionales más relevantes sobre el corazón y el sistema circulatorio.

El corazón de atleta es una entidad que representa la adaptación cardíaca al ejercicio físico realizado de forma intensa y regular y se refiere fundamentalmente a un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y a un agrandamiento del corazón tanto por aumento de las cavidades cardíacas como por aumento del grosor parietal del ventrículo izquierdo (VI). Estas alteraciones estructurales en el corazón debidas al ejercicio crónico fueron descritas por primera vez por Henschen a finales del siglo XIX (7).

El aumento en el volumen del corazón es con seguridad el fenómeno más determinante en el aumento del gasto cardíaco en el deportista de resistencia. El ventrículo izquierdo muestra un aumento de todas las dimensiones internas acompañado de un incremento paralelo del espesor de la pared, para disminuir el estrés de la pared por medio de la ley de Laplace. El consiguiente aumento del volumen se acompaña proporcionalmente con un incremento de la masa miocárdica (hipertrofia apropiada) y el índice masa/volumen permanece invariable. El resultado final es la expresión del proceso que a nivel microscópico consiste en un replicación en serie de los sarcómeros con elongación de las fibras musculares. Esto configura un cuadro de hipertrofia excéntrica, la cavidad tiende a adquirir una forma más globulosa, y en teoría más económica para el trabajo realizado por el corazón.

Esta dilatación e hipertrofia de VI puede ser tan llamativa que puede asemejarse a patologías cardíacas como la miocardiopatía hipertrófica o la miocardiopatía dilatada. Una de las principales diferencias entre el corazón de atleta y las miocardiopatías es que la función sistólica y diastólica están conservadas en los deportistas, incluso esta última puede tener valores “supranormales”.

La mayoría de estudios sobre función diastólica parecen evidenciar una mejora en la distensibilidad miocárdica del deportista, que se traduce en un aumento en el volumen de llenado ventricular protodiastólico y una reducción en el volumen aportado por la contracción auricular (8, 9). Dicho aumento, ya manifiesto en reposo, se hace aún más patente durante el ejercicio (10), y supone un intento de asegurar un llenado ventricular adecuado ante el acortamiento fisiológico que experimenta la diástole con el incremento de la FC.

Las adaptaciones del corazón del deportista en reposo pueden parecer poco significativas ya que los valores de gasto cardíaco son similares a los observados en sedentarios, pero es durante el ejercicio cuando se aprecia la mejora. A intensidades máximas, los deportistas de alto nivel pueden llegar a doblar los valores de gasto cardíaco de sujetos sedentarios (11). El aumento del gasto cardíaco que se necesita durante el ejercicio se produce, además de aumentando la frecuencia cardíaca, a expensas de incrementar el volumen latido. El volumen latido es el volumen que expulsa el corazón (volumen telediastólico menos volumen telesistólico) siendo un concepto fundamental la llamada reserva de precarga, es la capacidad elástica del corazón para recibir una mayor cantidad de sangre durante la diástole, y así, utilizando la ley de Frank-Starling, aumentar el volumen latido. Una de las características funcionales de la adaptación del corazón al ejercicio sería esa mayor utilización de la reserva de precarga, para incrementar de forma mayor a la esperada el gasto cardíaco, cosa que no sucede o sucede menos en individuos no entrenados. El aumento fisiológico del volumen latido durante el ejercicio, se hace por tanto más marcado en el corazón entrenado debido al mayor retorno venoso y mejor llenado ventricular, que se manifiestan en un mayor volumen telediastólico sin modificación apreciable de la fracción de eyección.

### **1.2.2.- Fibrosis miocárdica**

Numerosos estudios han sugerido que esta adaptación del VI al ejercicio no se trata de un proceso patológico ya que desaparece tras un tiempo de cese del ejercicio, atribuyéndola a una hipertrofia de los miocitos (12, 13).

En los últimos años se ha visto que esta situación parece distinta en los deportistas veteranos. Los estudios en este grupo de deportistas no son tan extensos como en deportistas jóvenes pero se ha observado una regresión incompleta de la dilatación cardíaca y de la hipertrofia ventricular izquierda tras el cese del ejercicio de resistencia realizado de manera intensa a lo largo del tiempo (14, 15). Pelliccia et al describieron la persistencia de dilatación del VI en un 20% de los atletas tras 5 años de abandono de la práctica deportiva (16, 17). Otros estudios han reportado porcentajes variables de deportistas veteranos retirados que no han disminuido la hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Todo ello sugiere que además de la hipertrofia de miocitos existe otro mecanismo en esta HVI inducida por ejercicio como podría ser la fibrosis miocárdica.

Recientemente varios estudios han evidenciado una mayor presencia de fibrosis miocárdica detectada por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en atletas veteranos en comparación con individuos sedentarios (18, 19, 20, 21, 22).

La presencia de fibrosis intersticial es una entidad patológica importante ya que da lugar a alteración de la función diastólica y es el sustrato para el desarrollo de arritmias.

Además, estudios recientes han reportado en deportistas sin anomalías estructurales sometidos a ejercicio de alta intensidad durante tiempo una mayor prevalencia de fibrilación auricular y arritmias ventriculares incluida la taquicardia ventricular y la muerte súbita (23, 24, 25, 26, 27). Como mecanismo desencadenante se postula la existencia de fibrosis miocárdica, resultado de un remodelado cardíaco adverso en estos sujetos. La práctica de ejercicio podría

actuar como promotor de este remodelado adverso o incidir sobre un sustrato ya existente.

Whyte et al documentaron en la autopsia de un atleta que presentó una muerte súbita presumiblemente arritmogénica durante una maratón una fibrosis miocárdica intersticial idiopática como único hallazgo (28).

Estudios recientes en modelos animales (29) han demostrado fibrosis miocárdica en muestras histológicas de animales sometidos a entrenamiento de resistencia así como una mayor inducibilidad de arritmias en comparación con controles sedentarios.

El exceso de fibras de colágeno miocárdico es el resultado de la combinación de un incremento en la síntesis de colágeno, por los fibroblastos y los miofibroblastos, y una disminución o ausencia en la degradación de éste, por las metaloproteinasas de matriz (30). La combinación de distintos factores (hemodinámicos, humorales, genéticos y ambientales) puede inducir el desequilibrio. El ejercicio vigoroso genera gran cantidad de radicales libres favoreciendo el estrés oxidativo y la disfunción transitoria de los cardiomiocitos tal y como demuestran numerosos estudios en deportistas sometidos a pruebas de alta resistencia (maratones, triatlones, carreras ciclistas) con elevación transitoria de troponinas y péptido natriurético atrial tras el esfuerzo. Este daño miocárdico transitorio pero repetitivo en el tiempo podría estimular al sistema inmunológico, incluidos linfocitos, macrófagos y mastocitos a segregar citoquinas que inducirían a los miofibroblastos a secretar colágeno y dar lugar a fibrosis miocárdica (3).

El colágeno fibrilar sirve de andamiaje estructural para los cardiomiocitos, a la par que confiere al tejido miocárdico la rigidez que lo hace resistente a la deformación durante el ciclo cardiaco. Además, conecta los elementos contráctiles de los cardiomiocitos adyacentes, actuando así como un transductor de la contracción del músculo cardiaco hacia la cámara ventricular. Se pueden distinguir dos tipos de acumulación patológica de colágeno en el miocardio: focal, para reemplazar los cardiomiocitos necrosados formando una cicatriz (fibrosis de re-

emplazo) y difusa que se produce en el espacio intersticial y perivascular sin notable pérdida de células (fibrosis reactiva). Aunque ambos patrones se pueden observar tras un infarto agudo de miocardio, el segundo patrón se puede encontrar en población de edad avanzada y en diversas cardiopatías crónicas como la cardiopatía hipertensiva, estenosis aórtica, o miocardiopatía hipertrófica (31, 82). Diversos estudios clínicos y experimentales han demostrado que la fibrosis incrementa la rigidez y reduce la elastancia del tejido miocárdico favoreciendo la disfunción diastólica, empeora la contractilidad miocárdica y altera la conducción eléctrica favoreciendo las arritmias (31, 32, 33) (figura 1). Se sabe que la fibrosis miocárdica presente en patologías cardíacas como la cardiopatía isquémica, la miocardiopatía dilatada idiopática, la cardiopatía hipertensiva o la miocardiopatía hipertrófica es un predictor de insuficiencia cardíaca y arritmias (34, 35, 36, 37).

Queremos estudiar el tipo de adaptación que produce el ejercicio de resistencia mantenido durante años en el corazón de deportistas veteranos en comparación con controles. Comprobar si estos cambios son distintos en función del tipo de ejercicio realizado y si entran dentro de la consideración de adaptación fisiológica o por el contrario tienen características patológicas como la presencia de fibrosis miocárdica, disfunción sistólica o disfunción diastólica, mediante la comparación de variables ecocardiográficas, de RMN cardíaca, ECG y marcadores bioquímicos con controles

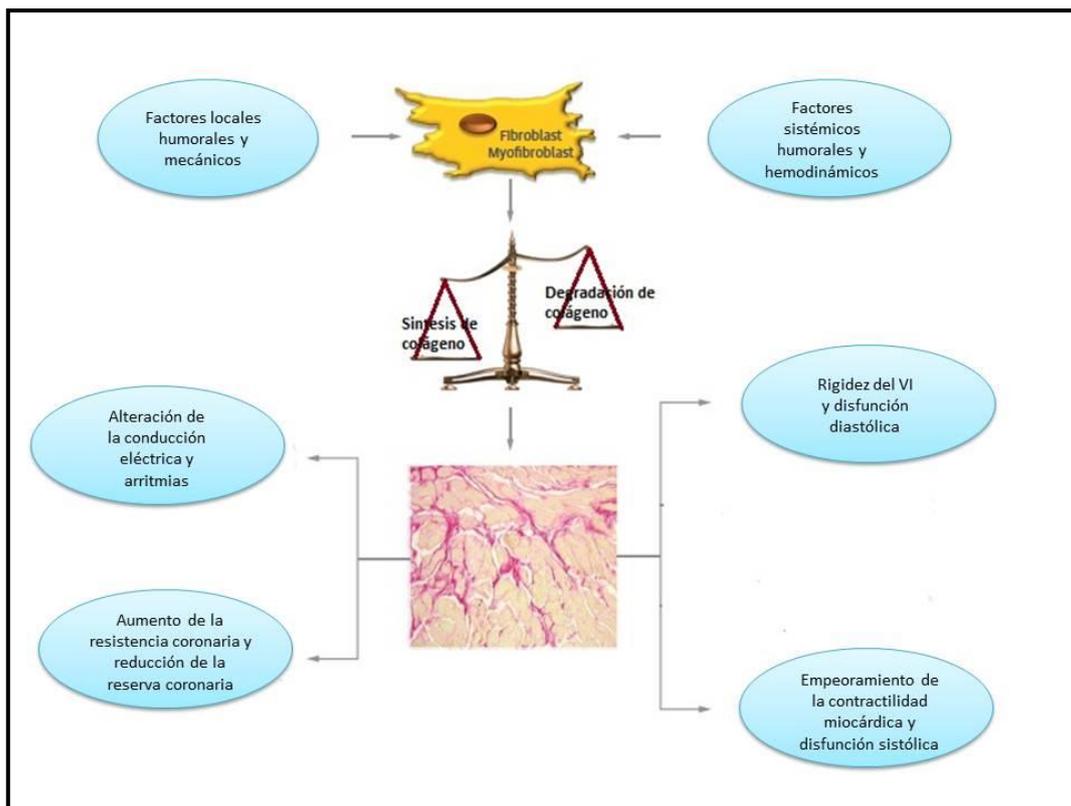


Figura 1. Modificada del trabajo de López et al (31). Mecanismos y consecuencias de la fibrosis miocárdica.

### 1.2.3.- Tamaño de la Aurícula izquierda

El aumento de tamaño de la aurícula izquierda (AI) se ha propuesto como un componente más del corazón de atleta. La AI no es una estructura simétrica y su agrandamiento puede no producirse de forma uniforme, por lo que la sociedad Americana de Ecocardiografía y Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular recomienda el uso del volumen indexado para la superficie corporal como la medida de AI más precisa y reproducible, aunque pocos estudios de deportistas han seguido esta recomendación (38).

La dilatación de la AI se asocia a eventos cardiovasculares adversos incluso en sujetos sin antecedentes de fibrilación auricular o valvulopatía significativa (39).

Se sabe que la dilatación auricular aumenta el riesgo de fibrilación auricular, lo que puede explicar los datos recientes que apoyan un aumento en la incidencia de fibrilación auricular entre deportistas de mediana edad después de muchos años de práctica deportiva. Como posibles factores que incrementan el riesgo de fibrilación auricular en esta población se describen los siguientes (40):

- el predominio del tono parasimpático de los deportistas podría favorecer el acortamiento del periodo refractario auricular y los mecanismos de reentrada.
- El aumento del tono simpático durante los periodos de ejercicio acorta el potencial de acción auricular y podría favorecer los mecanismos de microreentrada.
- El aumento del tamaño de la AI en deportistas y su relación con la aparición de fibrilación auricular ha sido objeto de amplio debate en la literatura y continúa sin resolverse.
- El aumento de las concentraciones séricas de marcadores de la inflamación como la proteína C reactiva y la interleucina 6 que se produce durante el ejercicio se ha especulado como un factor de riesgo para el desarrollo de fibrilación auricular.

Un reciente meta análisis de Iskandar et al (41) mostró que los deportistas tenían tamaños de AI mayores en comparación con los controles. Sin embargo, sólo nueve de los 54 estudios incluidos en el análisis reportaron valores de volumen de AI indexados para la superficie corporal.

De hecho, pocos estudios han determinado el volumen de la AI en los atletas jóvenes y hasta donde nosotros sabemos ningún estudio ha analizado esta variable en los atletas de mayor edad.

Esta es una cuestión importante dado el creciente debate sobre el potencial efecto nocivo del ejercicio de resistencia a largo plazo en el corazón humano, especialmente el mayor riesgo de fibrilación auricular, una condición para la cual tanto la dilatación auricular como el normal proceso de envejecimiento pueden

ser mecanismos causales (42). Por lo tanto, nos propusimos evaluar las consecuencias a largo plazo del ejercicio de resistencia en el volumen de la AI en deportistas que fueron altamente competitivos en edades más jóvenes y están todavía activos comparando los volúmenes de AI indexados según la superficie corporal y medidos mediante RMN cardíaca con controles no activos físicamente.

### **1.3.- EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE EL VENTRICULO DERECHO**

La sobrecarga hemodinámica que ejerce el ejercicio de resistencia a largo plazo sobre el corazón implica a ambos ventrículos, aunque en la literatura existen muchos más estudios sobre el VI y su adaptación al ejercicio siendo escasos los que estudian la adaptación del VD (43). Una de las razones de esta desigualdad de estudios es la morfología del VD más compleja que dificulta su adecuada medición. Otra razón podría ser la consideración de que el deporte induce un mayor remodelado en el VI que en el VD, consideración desechada en recientes estudios donde se ha demostrado un papel muy importante del VD en el remodelado secundario al entrenamiento (21).

Durante el ejercicio vigoroso el gasto cardíaco aumenta de 3 a 5 veces y tanto la circulación pulmonar como la sistémica se tienen que acomodar a ese gasto cardíaco aumentado. La circulación pulmonar, a diferencia de la sistémica, se caracteriza por una baja resistencia y una alta distensibilidad en reposo. Frente a los aumentos del gasto cardíaco con el ejercicio, la circulación pulmonar tiene poca capacidad para abrir nuevos lechos vasculares y acomodar este gasto, por lo que se produce una vasodilatación del lecho pulmonar que contribuye a reducir las resistencias vasculares pulmonares tan solo en un 30% (44). Este hecho contrasta con la gran capacidad de vasodilatación del gran lecho vascular sistémico, que da lugar a una gran reducción de las resistencias vasculares sistémicas. Por lo tanto, la circulación sistémica tiene mayor capacidad de “reserva” para dar cabida

a los aumentos de gasto cardíaco con reducciones en la resistencia vascular para que los aumentos en la presión vascular sean moderados. En contraste, la limitada “reserva” de la circulación pulmonar para disminuir la resistencia en la vasculatura pulmonar necesita un aumento proporcional mayor de las presiones vasculares para permitir el aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio. Por lo tanto el incremento relativo de la postcarga durante el ejercicio en el VD es mayor que en el VI (45).

Clásicamente, el estudio de la cardiopatía inducida por el ejercicio en atletas se ha centrado sobre el daño en el ventrículo izquierdo. Pero recientemente diversos autores han apuntado hacia una mayor susceptibilidad del ventrículo derecho al ejercicio quizá debido al estrés repetido en su estructura por el incremento agudo en la presión pulmonar.

Al igual que ocurre con el VI, el VD también sufre un remodelado secundario a la realización de ejercicio intenso de forma crónica, consistente en un aumento de sus dimensiones y volumen tal y como se ha reportado en los últimos años (46, 43). Estudios previos han comparado cohortes de deportistas y controles obteniendo los siguientes resultados: mayores diámetros de VD en tracto de salida y diámetros basales medidos por ecocardiografía en deportistas; valores de TAPSE similares en ambos grupos y valores de doppler tisular y de deformación (strain y strain rate) disminuidos en los segmentos basales de VD (43, 46, 47). Todos ellos analizan deportistas relativamente jóvenes (edad media entre 25 y 35 años). Hasta donde nosotros sabemos, nuestro estudio es el primero hasta la fecha en analizar el remodelado del VD en deportistas veteranos.

Recientemente ha aumentado la evidencia de que existe un mayor daño agudo del VD en comparación con el VI tras la realización de un ejercicio intenso y prolongado. Este daño se ha asociado a un aumento de troponinas y pro-BNP y a la intensidad del ejercicio realizado. Todos los estudios coinciden en el carácter transitorio de este daño del VD con recuperación completa tras unos días después del ejercicio:

- La Gerche et al (21) estudiaron a 40 atletas sanos antes y después de una carrera de resistencia y demostraron la dilatación transitoria del ventrículo derecho asociada con una alteración de la función ventricular derecha transitoria medidas por ecocardiografía. Se demostró correlación entre la elevación de la troponina cardíaca y del péptido natriurético atrial con la duración del ejercicio y la magnitud de la disfunción del ventrículo derecho.
- Mousavi et al (48) realizaron un estudio similar al anterior con un menor número de atletas (catorce) tras la realización de una maratón y añadieron a la valoración analítica y ecocardiográfica la resonancia magnética antes y después del evento (entre 1 y 3 días postmaratón): encontraron elevaciones significativas de la troponina y mioglobina acompañadas de dilatación y disfunción de la función ventricular derecha medidos por ecocardiografía y resonancia magnética, sin cambios en la función sistólica ventricular izquierda y sin encontrar en las secuencias T2 signos de edema ni realce tardío tras inyección de gadolinio; lo que apunta a que estas elevaciones de marcadores de daño cardíaco no sean debidas a una verdadera necrosis del miocito sino más bien a una liberación de estos marcadores al torrente sanguíneo por un aumento de permeabilidad. Los mismos autores concluyen que se deberían de realizar estudios con RMN en estos atletas a largo plazo para establecer si los cambios en el VD son o no transitorios y si existe daño miocárdico a más largo plazo, uno de los objetivos de nuestro estudio.
- Guido et al (49) demostraron con la utilización de RMN dinámica durante la realización de un ejercicio incremental en atletas de resistencia un aumento de volúmenes del VD y un empeoramiento de la función del VD durante el ejercicio, sin cambios en los volúmenes y función sistólica del VI.

En algunos estudios se ha constatado la presencia de fibrosis miocárdica mediante RMN cardíaca con inyección de gadolinio en el septo interventricular

de atletas. Este patrón de realce también está descrito en los pacientes con hipertensión pulmonar donde el estrés del septo interventricular causado por la sobrecarga de presión crónica da lugar a la formación de fibrosis miocárdica. Se sabe que los atletas entrenados tienen un aumento importante de la presión pulmonar durante el ejercicio intenso. Se ha especulado que estos episodios de ejercicio de alta intensidad de forma repetida podrían dar lugar a la aparición de fibrosis en el septo interventricular (50, 45).

Se cree que esa fibrosis es un sustrato proarritmogénico en este tipo de sujetos (51). Incluso algún estudio ha demostrado relación entre los deportistas con arritmias sintomáticas y una ligera depresión de la función sistólica del VD (25).

Se ha especulado que los insultos repetidos de este tipo (ejercicios de resistencia) en el tiempo podrían conducir a determinados deportistas a una remodelación del ventrículo derecho patológica e irreversible con propensión a arritmias fatales. Además se ha observado que las arritmias ventriculares en los atletas casi siempre provienen del VD y frecuentemente están relacionadas con alteraciones estructurales y/o funcionales del mismo (52), lo que ha llevado a la aparición del concepto de displasia arritmogénica de VD (DAVD) inducida por el ejercicio (53); entidad que comparte fenotipo con la displasia arritmogénica del VD (arritmias ventriculares originadas en VD y alteraciones estructurales y/o funcionales del VD) pero sin evidencia de las mutaciones genéticas conocidas o la historia familiar asociadas a este síndrome (54) (figura 2). Existe mucha controversia sobre si esta nueva entidad descrita recientemente en algunos deportistas está producida sólo por el efecto en el tiempo del ejercicio intenso y crónico o depende de una mayor susceptibilidad genética. Se sabe que los sujetos con DAVD que realizan entrenamiento físico tienen mayor frecuencia de sufrir arritmias ventriculares y progresan con mayor frecuencia a trasplante cardíaco (55). Se ha especulado que la DAVD inducida por ejercicio puede aparecer en un pequeño porcentaje de deportistas y que el grado de influencia de aspectos genéticos y ambientales como el ejercicio está por determinar. Son necesarios mayores

estudios para tratar de establecer su incidencia, todavía desconocida, y si existen otros factores causales adicionales.

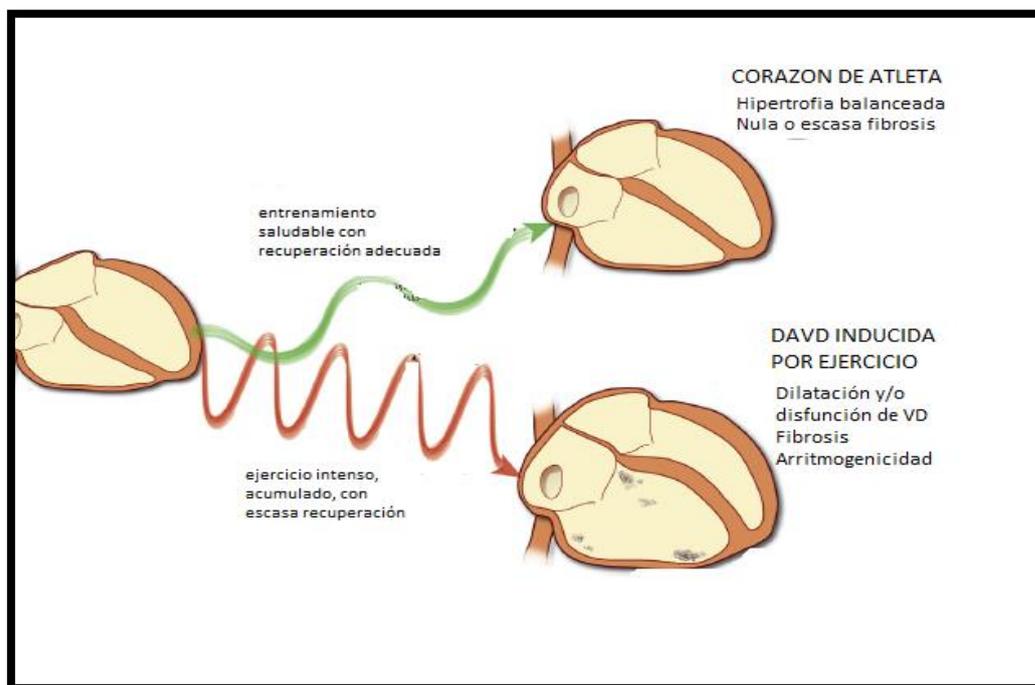


Figura 2. Modificada del trabajo de La Gerche et al (53). Hipótesis propuesta para explicar el efecto nocivo del ejercicio sobre el VD.

Por todo ello cabría esperar un aumento de la morbimortalidad en estos deportistas veteranos sometidos a ejercicio intenso durante largo tiempo con respecto a los individuos sedentarios. Pero la evidencia epidemiológica no confirma esa hipótesis: en un reciente metanálisis que estudió las tasas de mortalidad de 42.807 atletas de alto nivel se comprobó que este grupo de atletas vivían más tiempo que la población general (56). Datos en consonancia con otro gran estudio de más de 50.000 deportistas suecos participantes en carreras de esquí de 90 Km con un 52% de mortalidad menor que la población general (57). Esta mayor longevidad podría atribuirse a su estilo de vida más saludable, o a una superioridad genética, pero esto no quita el hecho de que los años de ejercicio intensivo no se asociaran con un mayor riesgo de morbilidad cardíaca.

Queremos estudiar las características del remodelado del ventrículo derecho producido por el ejercicio mantenido durante años en deportistas veteranos y

si ese remodelado se asocia con la intensidad o el tipo de ejercicio y si se acompaña de disfunción sistólica o de presencia de fibrosis y/o arritmias analizando variables ecocardiográficas, de RMN cardíaca, ECG y marcadores bioquímicos.

### **1.4.- EJERCICIO Y BIOMARCADORES DE DAÑO MIOCÁRDICO**

#### **1.4.1.- NT-proBNP**

El péptido tipo B (BNP, péptido natriurético cerebral) procede de una familia de péptidos con una potente acción natriurética, diurética y vasodilatadora por lo que ejercen una función fundamental en el balance hidrosalino y la homeostasis cardiovascular. El BNP se aisló inicialmente en el cerebro porcino y posteriormente en el corazón humano. Consta de 32 aminoácidos, es sintetizado en el tejido auricular y ventricular, principalmente en el ventrículo izquierdo, como respuesta al estiramiento mecánico de las cavidades cardíacas. Se libera como mecanismo de defensa del organismo, con el objetivo de compensar los efectos propios de la insuficiencia cardíaca.

En respuesta a un aumento de la tensión en la pared miocárdica a causa de una sobrecarga de volumen o de presión (como ocurre en la insuficiencia cardíaca), se activa el gen de BNP en los miocardiocitos. Esto da lugar a la producción de un propéptido precursor intracelular (proBNP), cuya posterior transformación conduce a la liberación del fragmento aminoterminal (NT-proBNP) biológicamente inerte y al BNP biológicamente activo (58).

Tiene un efecto vasodilatador a nivel de la circulación general que se traduce en un incremento de la permeabilidad vascular y reducción de la pre y postcarga. A nivel renal produce vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente que se traduce en un aumento de la tasa de filtrado glomerular, antagoniza la acción de la vasopresina en el túbulo colector (25) favoreciendo la excreción de agua y sodio, inhibe la liberación de

renina y por tanto la formación de angiotensina II y aldosterona e inhibe el tono simpático con la consecuente disminución de catecolaminas.

Su determinación está más que validada en numerosos estudios como importante factor diagnóstico y pronóstico en la insuficiencia cardíaca. Se han determinado puntos de corte para descartar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca que se establecen entre 125 y 150 ng/L, obteniéndose un valor predictivo negativo (VPN) entre 92% y 97% y un valor predictivo positivo (VPP) entre 15% y 76%, dependiendo de la prevalencia de la insuficiencia cardíaca en las poblaciones (59) (Tabla 1).

Tabla 1: puntos de corte de NT-proBNP para excluir insuficiencia cardíaca.

<b>ESTUDIO</b>	<b>N</b>	<b>Punto de corte óptimo (ng/L)</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>Zaphiriou et al (60)</b>	306	125	97%	44%
<b>Nielsen et al (61)</b>	345	144	97%	48%
<b>Gustafsson et al (62)</b>	367	125	99%	15%
<b>Fuat et al (63)</b>	279	150	92%	48%
<b>Al-Barjas et al (64)</b>	220	125	97%	76%

En población general sana se han publicado valores normales de NT-proBNP estratificados en función del sexo y edad (tabla 2). Se ha propuesto como un prometedor biomarcador para detectar anomalías cardíacas estructurales y funcionales asintomáticas en población general sana y como predictor de futuros eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca y muerte (65).

Tabla 2: Valores de pro-BNP en población sana estratificada por edad y sexo

	Edad 45-59 años		Edad >60 años	
	hombres	mujeres	hombres	mujeres
<b>Mediana (ng/L)</b>	20	49	40	78
<b>Media (ng/L)</b>	28	61	53	86
<b>Media + 2DE (ng/L)</b>	82	145	143	195
<b>Percentil 97,5% (ng/L)</b>	100	164	172	225
<b>Sujetos (n)</b>	134	144	51	60

#### 1.4.2.- Troponina I

La troponina es una proteína que colabora en el acoplamiento actina-miosina que se produce durante la contracción muscular. Comprende tres subunidades denominadas troponina T, troponina I y troponina C. Existen técnicas de inmunoanálisis específicas para la detección de la troponina T y troponina I que no presentan reactividad cruzada alguna con las formas de troponina T y troponina I existentes en el músculo esquelético. Ambas presentan una sensibilidad y especificidad similares y muy elevadas para la detección de lesión miocárdica, aunque se ha descrito una mayor sensibilidad para la troponina I en la detección de una mínima lesión miocárdica (66, 67). Se han establecido como pilar diagnóstico sobre el que se apoya la gestión clínica, la estratificación del riesgo y el tratamiento del síndrome coronario agudo.

#### 1.4.3.- Elevación de biomarcadores durante el ejercicio

La asociación entre el incremento de las troponinas cardíacas y de péptido natriurético atrial tras la actividad física intensa y de larga duración, ha sido ampliamente probada (68, 69, 70, 71); también se ha demostrado que estos biomar-

cardíacos disminuyen a niveles normales los días siguientes a la competición sugiriendo un daño miocárdico reversible. Estudios de RMN cardíaca realizados inmediatamente tras un evento deportivo como una carrera han observado características compatibles con inflamación miocárdica (70).

Todavía no se conocen los mecanismos precisos por los que se produce esta elevación de biomarcadores. Varios estudios han demostrado la falta de relación entre el aumento de la troponina I, el NT-proBNP y la alteración de la función diastólica y sistólica tras el ejercicio intenso, lo que lleva a pensar que dichas alteraciones se producen por mecanismos distintos (72, 73, 74, 75).

Las implicaciones clínicas y la causa de estas elevaciones de biomarcadores son todavía objeto de análisis, los últimos estudios apuntan hacia un daño transitorio con aumento de la permeabilidad de la membrana de los miocitos más que a una necrosis de los mismos (76). Aunque lo que estas alteraciones agudas y repetidas en el tiempo suponen en la función cardíaca y en la remodelación del miocardio y aparición de fibrosis miocárdica en atletas veteranos es todavía objeto de debate (figura 3).

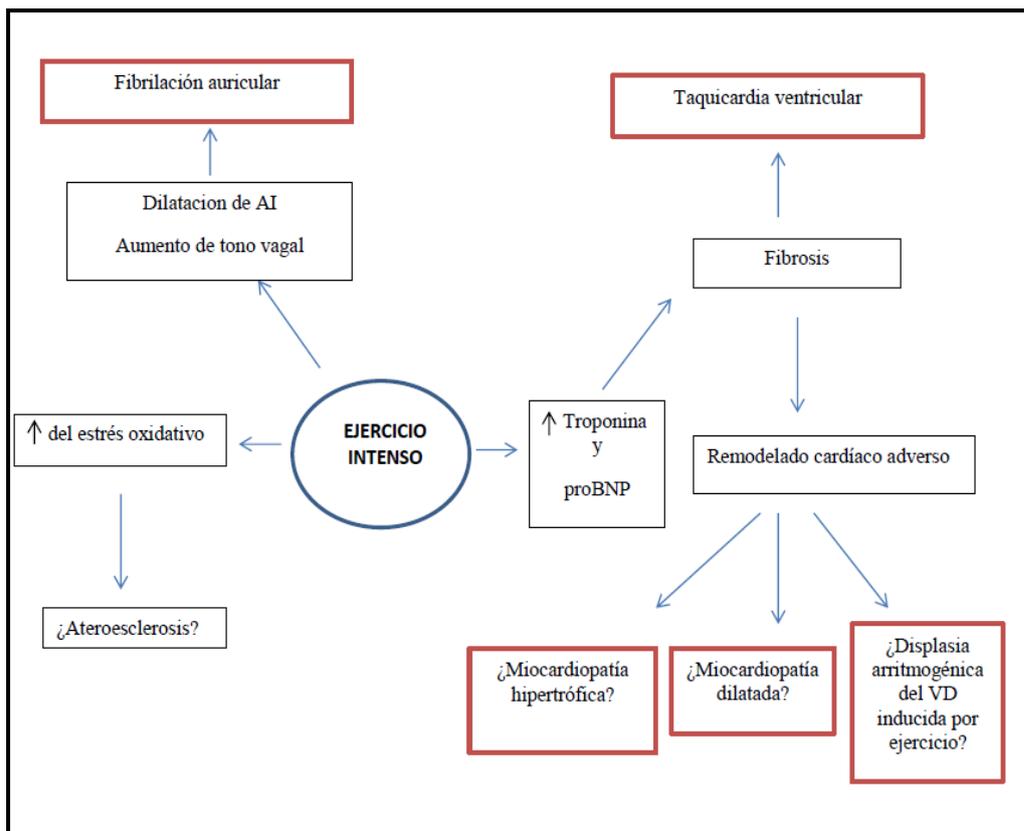


Figura 3. Mecanismos propuestos para los hipotéticos efectos nocivos del ejercicio físico intenso.

## 1.5.- ESTUDIO DE FIBROSIS MIOCÁRDICA MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CARDÍACA CON INYECCIÓN DE GADOLINIO

### 1.5.1.- Las técnicas de resonancia magnética aplicadas al estudio cardíaco

La resonancia magnética se basa en la propiedad que poseen los núcleos de hidrógeno de absorber energía electromagnética cuando están sometidos a un campo magnético intenso. La resonancia magnética aplicada al diagnóstico por imagen consiste en la utilización de imanes potentes (0,2 – 3 Tesla) y señales de radiofrecuencia para obtener información sobre algunos núcleos del cuerpo humano. Los átomos de hidrógeno del cuerpo humano, denominados también pro-

tones, tras ser sometidos a un campo magnético y excitados con ondas de radiofrecuencia, liberan señales de radiofrecuencia que son captadas por las antenas o bobinas, codificadas en un complejo sistema analógico-digital y transformadas mediante una computadora en imágenes en «gama de grises». Las imágenes anatómicas resultantes permiten analizar las características morfológicas de los tejidos y en algunos casos su composición tisular y función. La forma en la que se produce esa liberación de energía permite, además, observar diferencias entre tejidos normales y patológicos (77).

Las secuencias constituyen el conjunto de instrucciones que se dan al sistema de resonancia magnética especificando combinaciones, orden y magnitud de los pulsos de radiofrecuencia y de gradientes para obtener las imágenes específicas del proceso que se desea estudiar.

La RM es una técnica de imagen óptima para demostrar la anatomía interna de las cavidades cardíacas, el miocardio, el pericardio y las estructuras mediastínicas adyacentes. Su superioridad respecto a otras técnicas de imagen se basa fundamentalmente en tres puntos (77):

1. Campos de visión amplios, de hasta 450 mm, que permiten ver en un solo plano todo el tórax.
2. Posibilidad de obtener imágenes en múltiples planos del espacio (ortogonales al cuerpo: axial, coronal y sagital, e intrínsecos cardíacos: eje corto, eje largo, dos cámaras, cuatro cámaras, etc.).
3. Ausencia de limitaciones para obtener imágenes de RM que dependan del hábito corporal del paciente, de la interposición de aire pulmonar o del esqueleto óseo de la caja torácica.

### **1.5.2.- Técnica de realce tardío del gadolinio**

La técnica de realce tardío de gadolinio se basa en el uso de contrastes paramagnéticos derivados del gadolinio, que difunden rápidamente al espacio in-

tersticial, pero no al espacio intracelular. Esta característica farmacocinética es aprovechada para aumentar la intensidad de señal del intersticio miocárdico cuando éste se encuentra aumentado por distintos procesos patológicos. La técnica de realce tardío de gadolinio se inicia con una inyección de gadopentato de dimeglumina a dosis de 0.2 mmol/kg de peso. Las imágenes específicas se obtienen entre 5 y 30 minutos después de la inyección del contraste. Para la adquisición de las imágenes se aplica una secuencia específica de eco de gradiente con pulso de recuperación de la inversión para anular la señal del miocardio sano. El tiempo de inversión se modifica de forma iterativa para finalmente seleccionar el tiempo que mejor suprime la señal del miocardio sano.

La adquisición de imágenes siguiendo la técnica descrita permite visualizar procesos miocárdicos que llevan asociada en su fisiopatología la expansión del espacio extracelular. En el miocardio sano los sarcómeros miocárdicos están completamente organizados en una estructura compacta y el espacio intersticial entre los mismos es mínimo, por lo que no se producirá el fenómeno de realce de gadolinio. Sin embargo, en el miocardio enfermo existen numerosos procesos que cursan con expansión del espacio extracelular y que son potencialmente detectables mediante técnicas de realce tardío de gadolinio, como por ejemplo, el edema en la fase aguda del infarto de miocardio, fibrosis en la fase crónica del infarto de miocardio o en otros procesos patológicos que también ocasionan fibrosis miocárdica, depósito de sustancias extracelulares en las miocardiopatías infiltrativas, desorganización de sarcómeros y fibrosis en la miocardiopatía hipertrofica (78).

La distribución del realce de gadolinio en el seno del miocardio muestra unos patrones típicos que permiten definir la etiología del proceso subyacente. En el caso de la etiología isquémica es típica una distribución afectando al subendocardio con una prolongación transmural más o menos extensa dependiendo del grado de necrosis que ocasionó el infarto agudo de miocardio (79). Se han descrito varios patrones de distribución de realce de gadolinio en el contexto de las miocardiopatías no isquémicas que permiten su diferenciación respecto al

patrón de realce típico de la miocardiopatía isquémica (80) (Figura 4). En general, un realce subendocárdico y/o transmural siguiendo la distribución de las arterias coronarias es característico de miocardiopatía isquémica, mientras que el realce intramiocárdico o subepicárdico no relacionado con la distribución de las arterias coronarias es indicativo de miocarditis o miocardiopatías no isquémicas. El realce localizado en la pared libre del VD es característico de la displasia arritmogénica de VD.

Además de ayudar en el diagnóstico del tipo de miocardiopatía, el realce tardío de gadolinio ha demostrado que tiene un valor pronóstico en múltiples patologías cardíacas. Es un predictor de taquicardia ventricular y muerte súbita en la miocardiopatía isquémica y en la miocardiopatía dilatada idiopática. La extensión de realce tardío de gadolinio en la miocardiopatía hipertrófica es un factor de riesgo de muerte súbita y se relaciona con mayor inducibilidad de taquicardia ventricular. En la displasia arritmogénica de VD también tiene una excelente correlación con la inducibilidad de taquicardia ventricular. En la tetralogía de Fallot reparada el realce tardío de gadolinio junto con otros parámetros como la dilatación de VD, función de VI y VD y grado de insuficiencia pulmonar se relacionan con la aparición de taquicardia ventricular. En la transposición de grandes arterias corregida con switch auricular, el grado de realce tardío en el VD sistémico se correlaciona con eventos cardíacos adversos (81).

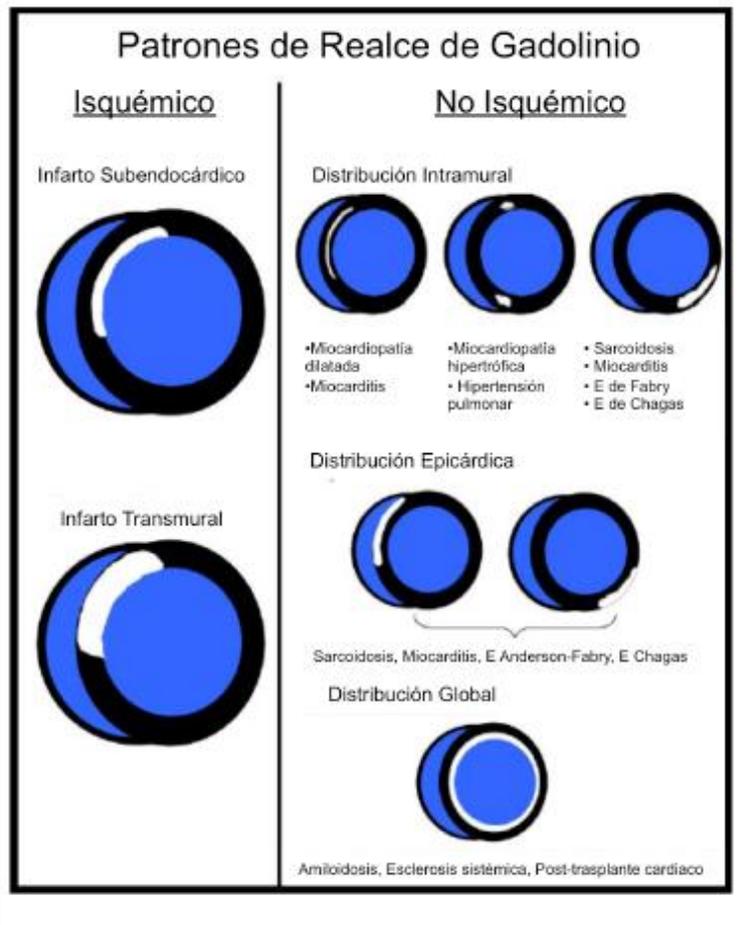


Figura 4. Modificada del trabajo de Marholdt et al (80). Patrón de realce tardío de gadolinio en las diferentes miocardiopatías.

Estudios recientes han observado una mayor presencia de realce tardío de gadolinio sugestivo de fibrosis en deportistas veteranos con respecto a sedentarios de la misma edad y a deportistas jóvenes, siendo en muchos casos debido a cardiopatía isquémica subyacente (18, 19, 22, 20, 21).

Queremos estudiar la existencia de fibrosis con RMN cardíaca con realce tardío de gadolinio en deportistas veteranos en comparación con controles sin factores de riesgo cardiovascular y establecer si el origen es isquémico o no y si se relaciona con la existencia de arritmias.

## **1.6.- ESTUDIO DE FIBROSIS MIOCÁRDICA MEDIANTE MARCADOR BIOQUÍMICO: Propéptido carboxiterminal del procolágeno de tipo I (PICP)**

La síntesis y degradación del colágeno en el corazón sano es un proceso continuo y equilibrado que puede estar alterado en diversas patologías como la cardiopatía hipertensiva, la miocardiopatía hipertrófica o la cardiopatía isquémica. Ante determinados estímulos mecánicos, hemodinámicos o humorales, los fibroblastos cardíacos se estimulan e incrementan la síntesis de precursores de las moléculas de colágeno de tipo I y III, por lo se produce una acumulación de fibras de colágeno que caracteriza a la fibrosis (82).

En los últimos años se han desarrollado métodos basados en la determinación inmunoquímica de los péptidos derivados del metabolismo del colágeno de tipo I y de tipo III presentes en la sangre y en las muestras histológicas. El colágeno de tipo I es más abundante en la fibrosis miocárdica que el colágeno de tipo III. Además, el colágeno de tipo I es el que se ha correlacionado de manera más estrecha con la fibrosis miocárdica histológica y con la normalización de sus valores y del grado histológico de fibrosis tras diversas actuaciones terapéuticas como el tratamiento con losartán y torasemida en pacientes con cardiopatía hipertensiva (32, 83) y el tratamiento con espironolactona en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática (84).

El procolágeno de tipo I es sintetizado por los fibroblastos y miofibroblastos cardíacos ante distintos estímulos y es convertido en colágeno maduro tras la acción de una endopeptidasa C-terminal que libera el péptido del extremo C-terminal del procolágeno tipo I (PICP) y pasa al torrente sanguíneo. Se sabe que la cantidad de propéptidos (PICP) cuantificada en la sangre periférica es proporcional a la cantidad de colágeno formado en el miocardio, por lo que se considera al PICP un buen marcador de la síntesis de colágeno (figura 5).

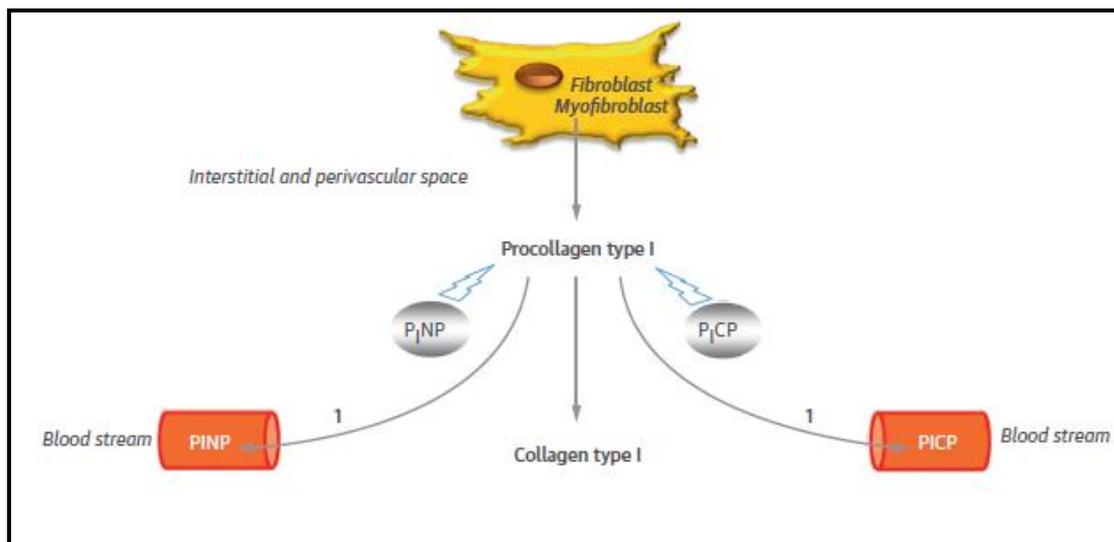


Figura 5. Modificada del trabajo de López B et al (31). Formación del propéptido carboxiterminal del procolágeno de tipo I (PICP) y del propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo I (PINP) a partir del procolágeno tipo I

De todos los péptidos estudiados, sólo uno, el propéptido carboxiterminal del procolágeno de tipo I (PICP), reúne los requisitos para considerarlo tanto un índice circulante de la síntesis cardíaca de colágeno de tipo I como un biomarcador de la fibrosis miocárdica (31, 82).

Cuando se analizan los niveles de PICP es necesario descartar otras patologías no cardíacas que pueden afectar al metabolismo del colágeno y a los niveles circulantes del PICP como son la insuficiencia hepática (ya que el PICP se metaboliza por vía hepática), las enfermedades óseas como la osteoporosis severa, la insuficiencia renal crónica avanzada o la fibrosis pulmonar (85).

En la cardiopatía hipertensiva se ha demostrado la estrecha relación entre el diagnóstico histológico de fibrosis miocárdica con el PICP en sangre periférica (33). Además los niveles de PICP se relacionan con el índice de masa de VI y la rigidez del VI en pacientes hipertensos (37, 86). El tratamiento antihipertensivo reduce de forma paralela los niveles de PICP, la extensión de la fibrosis miocárdica y la rigidez del VI (32).

Se ha demostrado que el PICP es un predictor muy potente para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca diastólica o insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada (87).

En pacientes portadores de mutaciones de las proteínas del sarcómero que no han desarrollado una miocardiopatía hipertrófica manifiesta se han encontrado niveles elevados de PICP que sugieren que existe un estado profibrótico que precede al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda o fibrosis visible en la RMN. Estos biomarcadores del colágeno pueden identificar a individuos en riesgo de padecer arritmias, insuficiencia cardíaca o muerte súbita (88).

Estudios in vitro han demostrado que la síntesis de procolágeno tipo I en los fibroblastos cardíacos se estimula con una sobrecarga mecánica cíclica. La sobrecarga hemodinámica a la que están sometidos ambos ventrículos debida al ejercicio físico intenso podría estimular la fibrosis, representando una evidencia directa de la remodelación cardíaca potencialmente adversa después de un largo periodo de ejercicio intenso (26, 29, 89).

Nos proponemos estudiar la presencia de fibrosis miocárdica en deportistas en comparación con controles mediante el realce tardío de gadolinio en la RMN cardíaca y mediante la determinación sérica de PICP, técnica apenas utilizada hasta ahora para el estudio de fibrosis miocárdica en deportistas y establecer su utilidad en la detección de un posible estado “profibrótico” en deportistas no detectado por las actuales técnicas de RMN cardíaca.

## 1.7.- ALTERACIONES EN EL ECG DEL DEPORTISTA

Las alteraciones en el ECG del deportista son un hallazgo común y un reflejo del remodelado estructural y eléctrico del corazón de atleta. Sin embargo, se pueden encontrar anomalías que son la expresión de patología cardíaca con riesgo de producir muerte súbita. Por ello, es necesario distinguir correctamente estas anomalías en el ECG.

Según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología para la interpretación del ECG en el atleta (90) existen una serie de cambios frecuentes (grupo 1) en el ECG del deportista secundarios a la adaptación fisiológica del corazón al deporte como la bradicardia sinusal, el bloqueo AV de primer grado, bloqueo incompleto de rama derecha, repolarización precoz y criterios de voltaje aislados de hipertrofia de VI (tabla3). Sin embargo, existen otro grupo de alteraciones en el ECG (grupo 2) que no se asocian de forma tan frecuente al ejercicio intenso y que su presencia debe ampliar el estudio cardiológico para descartar cardiopatías (sobretudo miocardiopatías y canalopatías).

La bradicardia sinusal, el bloqueo AV de primer grado y la repolarización precoz son cambios secundarios al predominio del tono vagal en el deportista. Los criterios de voltaje aislados de hipertrofia como el criterio de Sokolow-Lyon (suma de onda R en V5-6 + onda S en V1 > 35 mm) o el criterio de voltaje de Cornell (suma de onda R en aVL + onda S en V3 > 28 mm) son secundarios al aumento de tamaño y grosor del VI.

Tabla 3: Clasificación de las anomalías del ECG del atleta. Grupo 1: anomalías frecuentes y relacionadas con el deporte. Grupo 2: anomalías menos frecuentes y menos relacionadas con el deporte.

<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>
Bradicardia sinusal	Ondas T negativas
Repolarización precoz	Ondas Q patológicas
Bloqueo AV de primer grado	Signos de dilatación de AI
Bloqueo incompleto de rama derecha	Desviación izquierda del eje QRS
Criterios de voltaje de hipertrofia de VI	Desviación derecha del eje QRS
	Hipertrofia de VD
	Bloqueo completo de rama derecha o izquierda
	Intervalo QT prolongado
	Patrón “Brugada like”

Así como las alteraciones del grupo 1 pueden observarse hasta en el 80% de los deportistas, las del grupo 2 son menos frecuentes (menos del 5%) y pueden necesitar de mayores estudios.

La extensión de las alteraciones del ECG en el deportista varía con la edad, sexo, raza y nivel de entrenamiento y tipo de deporte (91). Son más frecuentes y extensas en los varones y en la raza africana. Los deportistas de raza negra tienen frecuentemente signos de hipertrofia de VI y repolarización precoz con mayor frecuencia que los deportistas de raza blanca. El tipo de deporte también influye en la frecuencia de estas alteraciones del ECG siendo los deportes de mayor resistencia como el ciclismo y el atletismo los que más alteraciones del ECG tienen.

A continuación se describen las alteraciones más frecuentes:

- - La bradicardia sinusal es el hallazgo más frecuente y está relacionado con el nivel de entrenamiento y el tipo de deporte, siendo más frecuente en los deportes de resistencia. En atletas altamente entrenados pueden objetivarse en los registros de Holter de 24 horas frecuencias cardíacas por debajo de 30 lpm y pausas sinusales de más de 2 segundos sobretodo nocturnas.
- - El bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado y el bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz I son también un hallazgo frecuente en el ECG de los deportistas entrenados, hasta en un 35% y 10% respectivamente (92).
- - Los signos de hipertrofia de VI normalmente se manifiestan sólo como aumento de amplitud del QRS según los criterios de Sokolow-Lyon o de Cornell. No suelen ir acompañados de alteraciones en el eje del QRS, alteraciones del segmento ST o de la onda T. Pellicia et al (93) describieron los ECGs de atletas jóvenes encontrando alteraciones en el 40%, de todas ellas, el 60% correspondían a criterios de voltaje aislados de hipertrofia. Estas alteraciones se asocian con aumento de las cavidades cardíacas y aumento del grosor parietal.
- - El bloqueo incompleto de rama derecha (duración del QRS menor de 120 mseg) es más frecuente en los deportistas (entre un 35 y 50%) que en los controles jóvenes (menos de un 10%) (93). Se piensa que podría estar causado por el agrandamiento del VD y un consiguiente aumento del tiempo de conducción (94).
- - La repolarización precoz es un hallazgo que puede estar presente en el 1-2% de los sujetos jóvenes sanos, en los deportistas está descrita hasta en el 50-80% (95). Se describe como una elevación de la unión QRS y ST (punto J) de al menos 0,1 mV sobre la línea de base acompañado de una muesca en la porción terminal del QRS. La máxima elevación del segmento ST se suele localizar en las precordiales V3 y V4 pero también puede verse en

precordiales izquierdas (V5, V6, I y aVL) e inferiores (II, III y aVF) (96). En la raza blanca, este patrón de repolarización precoz se caracteriza por una elevación cóncava del segmento ST y ondas T altas y picudas. En cambio en atletas africanos se pueden observar elevaciones del ST convexas seguidas de ondas T negativas en V2-V4. La repolarización precoz en atletas es un reflejo del predominio vagal del corazón de atleta, es característico que disminuya o incluso desaparezca con la taquicardización y con el desacondicionamiento físico. Recientemente se ha puesto en duda el carácter benigno de este patrón de repolarización precoz en precordiales laterales o inferiores ya que se ha asociado a fibrilación ventricular idiopática en un estudio retrospectivo de pacientes afectados de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o muerte súbita (97). Pero los datos actuales no apoyan la hipótesis de que el hallazgo de un patrón de repolarización precoz en sujetos jóvenes sanos o en deportistas pueda ser un factor de riesgo para el desarrollo de una taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.

Las alteraciones del ECG del grupo 2 son menos frecuentes en los deportistas (menos del 5%) y su hallazgo obliga a realizar mayores estudios y/o pruebas diagnósticas para descartar patología subyacente como cardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, displasia arritmogénica del VD, estenosis aórtica o canalopatías.

Mención especial merece el patrón “Brugada like” por su similitud con el síndrome de Brugada y sus implicaciones clínicas. A pesar de que en el síndrome de Brugada la muerte súbita no se relaciona con el ejercicio físico, el aumento del tono vagal secundario al acondicionamiento físico puede favorecer la muerte súbita en reposo. Además las alteraciones electrolíticas que frecuentemente se producen en el ejercicio intenso pueden favorecer un evento arritmico en estos pacientes. El patrón “Brugada like” o también llamado repolarización precoz derecha se caracteriza por una elevación del ST convexa, “en cúpula” acompañada de una onda T negativa en V2-V3, hallazgos parecidos a los encontrados en el síndrome de Brugada. En la repolarización precoz derecha del deportista la ele-

vación del ST tiene una pendiente ascendente mientras que en el síndrome de Brugada la pendiente es descendente. El mejor criterio establecido para distinguir el síndrome de Brugada de un patrón “Brugada like” o repolarización precoz derecha es la ratio ST en el punto J/ST a 80 mseg del punto J de tal forma que en el corazón de atleta es  $\leq 1$  y en el síndrome de Brugada  $> 1$  (figura 6). Un estudio reciente ha demostrado una sensibilidad del 97% y especificidad del 100% de esta ratio para realizar el diagnóstico diferencial entre repolarización precoz derecha del deportista y Síndrome de Brugada (98).

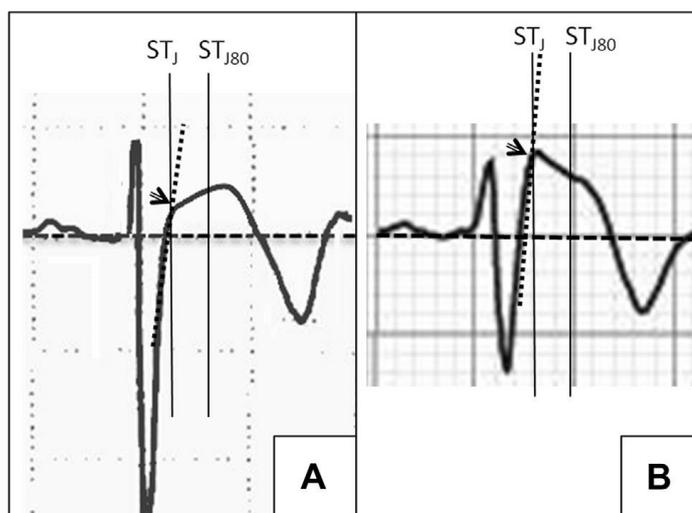


Figura 6. Modificado de Zorzi et al (98). Diagnóstico diferencial entre repolarización precoz derecha en deportistas (A) y síndrome de Brugada (B). Las líneas verticales determinan la medición del segmento ST en el punto J y a 80 mseg del punto J.



## **2.- OBJETIVOS**



## 2.1.- OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO

El ejercicio de alta intensidad y larga duración puede entenderse como un estímulo que produce sobrecarga mecánica cíclica para el corazón incrementando temporalmente los biomarcadores cardiacos indicadores de alteración de la función y estructura miocárdica (68, 69, 70, 71). Todavía hoy no se sabe si estas alteraciones repetidas en el tiempo y a lo largo de los años producen a largo plazo alteraciones estructurales y funcionales irreversibles y patológicas en el corazón de los individuos físicamente activos.

La mayoría de los estudios existentes hasta ahora se han centrado en el remodelado cardíaco de los deportistas jóvenes (menores de 40 años). Son muy escasos los estudios que analizan el remodelado cardíaco y sus consecuencias en los deportistas veteranos, la creciente población de estos deportistas veteranos que siguen realizando ejercicio físico de alta intensidad y participando en competencias requiere un mayor estudio del impacto que ese ejercicio físico acumulado tiene sobre el corazón.

Se ha especulado que el daño miocárdico repetido secundario al ejercicio de alta intensidad puede estar asociado con inflamación y fibrosis miocárdica, siendo ésta un sustrato arritmogénico y de disfunción miocárdica. Se ha hipotetizado que la realización regular de ejercicio físico de alta intensidad puede inducir arritmias en algunos atletas (21).

Estudios recientes han observado una mayor presencia de fibrosis en deportistas veteranos con respecto a sedentarios de la misma edad y a deportistas jóvenes (18, 19, 20, 22). Estudios experimentales con animales también han demostrado la existencia de fibrosis asociada a un entrenamiento intenso (29). Las consecuencias clínicas de estos hallazgos y si esta población está más expuesta al desarrollo de arritmias ventriculares se encuentra en discusión.

## OBJETIVOS

Además la falta de normalización del tamaño y grosor del corazón varios años tras abandono del ejercicio podría ser una consecuencia del remodelado cardíaco adverso (16).

Queremos estudiar las características del remodelado cardíaco secundario al ejercicio intenso y mantenido durante años en deportistas veteranos en comparación con controles, observar si están relacionadas con la intensidad o el tipo de ejercicio realizado y establecer si esos cambios entran dentro de la consideración de adaptación fisiológica o por el contrario tienen características patológicas como la presencia de fibrosis miocárdica, disfunción sistólica o disfunción diastólica. Para ello emplearemos el análisis con ecocardiograma, ECG, marcadores bioquímicos y RMN cardíaca.

Recientemente se ha apuntado hacia una mayor susceptibilidad del ventrículo derecho al ejercicio quizá debido al estrés repetido en su estructura por el incremento agudo en la presión pulmonar (45, 50). Se ha propuesto una nueva entidad denominada displasia arritmogénica del VD inducida por el ejercicio, para describir la asociación de arritmias ventriculares junto con dilatación del VD y/o disfunción sistólica en los deportistas en ausencia de las mutaciones genéticas asociadas a la DAVD o de historia familiar. Todavía es objeto de debate si esta entidad se relaciona con el ejercicio mantenido durante años o tienen más importancia otros factores etiológicos como la susceptibilidad genética (54, 99).

Queremos estudiar si el VD está sometido a un mayor remodelado relacionado con el ejercicio y con la intensidad del mismo, y si ese remodelado se acompaña de disfunción sistólica, de presencia de fibrosis y/o de arritmias.

También se ha descrito mayor riesgo de fibrilación auricular en los deportistas veteranos proponiéndose como mecanismos causales la mayor dilatación auricular izquierda y el proceso de envejecimiento (42). Por lo tanto, nos propusimos evaluar las consecuencias a largo plazo del ejercicio de resistencia en el volumen de la AI en deportistas que fueron altamente competitivos en edades

## OBJETIVOS

más jóvenes y están todavía activos comparando los volúmenes de AI indexados según la superficie corporal y medidos mediante RMN cardíaca con controles.

La fibrosis miocárdica clásicamente se ha estudiado mediante análisis de muestras histopatológicas y más recientemente con las técnicas de realce tardío de gadolinio en la RMN cardíaca. Existen biomarcadores del metabolismo del colágeno validados para el estudio de fibrosis miocárdica en otras patologías como la miocardiopatía hipertrófica, cardiopatía hipertensiva o miocardiopatía dilatada (33). En concreto, el Propéptidocarboxiterminal del procolágeno de tipo I (PICP) ha demostrado ser un buen marcador sérico de la síntesis cardíaca de colágeno de tipo I y por tanto un biomarcador de fibrosis miocárdica (31, 82).

Nos propusimos estudiar la presencia de fibrosis miocárdica en deportistas veteranos mediante el realce tardío de gadolinio en la RMN cardíaca y mediante la determinación sérica de PICP, técnica apenas utilizada hasta ahora para el estudio de fibrosis miocárdica en deportistas y establecer su utilidad en la detección de un posible estado “profibrótico” en deportistas no detectado por las actuales técnicas de RMN cardíaca.

### **2.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Estudiar en un grupo amplio de deportistas veteranos el efecto del ejercicio de alta intensidad y larga duración sobre las dimensiones, grosor parietal, función sistólica y diastólica del VI (remodelado cardíaco) en comparación con controles, mediante el estudio con ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca junto con el análisis de biomarcadores de daño miocárdico. Evaluar la influencia de la intensidad del ejercicio en este remodelado y analizar si existen diferencias según el tipo de deporte realizado.

## OBJETIVOS

- Estudiar en este grupo amplio de deportistas veteranos el efecto del ejercicio sobre las dimensiones y función sistólica del VD por medio de ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca junto con el análisis de biomarcadores de daño miocárdico, en comparación con controles sedentarios. Evaluar la influencia de la intensidad del ejercicio en este remodelado y analizar si existen diferencias según el tipo de deporte realizado.

- Evaluar las consecuencias a largo plazo del ejercicio de resistencia en el volumen de la AI en deportistas veteranos comparando los volúmenes de AI indexados según la superficie corporal y medidos mediante RMN cardíaca.

- Evaluar si el ejercicio de alta intensidad mantenido durante largo tiempo puede influir en la aparición de fibrosis miocárdica estudiada con 2 técnicas: Resonancia Magnética Nuclear con inyección de gadolinio y análisis sérico de biomarcadores del metabolismo del colágeno (PICP).

- Evaluar el valor del biomarcador de metabolismo del colágeno PICP como marcador precoz de fibrosis miocárdica en los deportistas veteranos.

- Estudiar las alteraciones del ECG en los deportistas veteranos.

## **3.- MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3.1.- MUESTRA DE ESTUDIO

La muestra de estudio está formada por un total de 73 hombres, con edades comprendidas entre 40 y 67 años. Se clasificaron de 3 formas en dependencia de la cantidad, intensidad y tipo de actividad física que realizaban:

1. Una primera clasificación en función de si realizaban o no deporte de forma regular estableciendo dos grandes grupos:
  - a. Grupo de deportistas: 54 sujetos que realizan actividad física de alto nivel en deportes de resistencia (ciclismo o atletismo). Son individuos con años de experiencia en deportes de competición (25 +/- 10 años), todos ellos compiten y entrenan todavía de forma regular con una media de 10 horas a la semana de entrenamiento en el último año.
  - b. Grupo control: 19 individuos sedentarios que no han participado en programas de entrenamiento físico regular.
2. Una segunda clasificación en función de la intensidad, y cantidad de actividad física que realizan, así como el nivel deportivo alcanzado, estableciendo 2 grupos dentro de los 54 deportistas:
  - a. Grupo B: formado por 11 sujetos que han realizado deporte de alto rendimiento (ciclismo o atletismo), y con una muy sólida carrera deportiva; uno de ellos fue finalista en el Tour de Francia, otro participó en Juegos Olímpicos, 4 en los Campeonatos Mundiales (incluyendo un ex-campeón del mundo en maratón), y 5 en eventos internacionales. La mayoría de ellos siguen entrenando y compitiendo regularmente. La experiencia media en competición deportiva es de 29 años.
  - b. Grupo A: formado por los 43 deportistas restantes que no alcanzan las características del grupo B
3. Una tercera clasificación en función del tipo de deporte realizado, estableciendo 2 grupos dentro de los 54 deportistas:

- a. Grupo de ciclistas: 30 sujetos.
- b. Grupo de corredores: 24 sujetos.

El reclutamiento se realizó a través de un listado de deportistas mayores de 40 años que seguían en activo conseguido a través de la difusión del proyecto, información a deportistas en activo y exdeportistas, familiares, amigos y compañeros de trabajo involucrados en el mundo del deporte. La participación fue siempre voluntaria, no remunerada y requirió la lectura y aprobación de una hoja de información y consentimiento informado por parte del participante.

La obtención del consentimiento informado por parte de los participantes es uno de los aspectos éticos más importantes de la investigación y se realizó cumpliendo lo establecido por la legislación vigente, prestando especial cuidado para que cada persona entienda realmente lo que supone la investigación y pueda participar voluntaria y responsablemente en ella. Este documento fue supervisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

A continuación se relacionan los criterios de inclusión de los diferentes sujetos que han participado en este estudio y de la misma manera se especifican los criterios de exclusión para poder participar en el estudio.

### **Criterios de inclusión**

1. Firma del consentimiento informado por parte del sujeto.
2. Clasificar al individuo en uno de los siguientes grupos:
  - Deportista que realice actividad física de alto nivel en deportes de resistencia (ciclismo o atletismo).
  - Individuos que no han participado en programas de entrenamiento físico regular
3. Edad comprendida entre 40 y 67 años.
4. Compromiso de completar todas las sesiones y test del estudio.

5. Ausencia de anomalías clínicamente significativas en la exploración física, historia clínica o resultados clínicos de laboratorio durante la selección.

### **Criterios de exclusión**

1. Falta de voluntad o incapacidad del sujeto para colaborar en el estudio.
2. Enfermedad cardiovascular diagnosticada (cardiopatía isquémica, miocardiopatía...).
3. Presencia de algún factor de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia con tratamiento farmacológico o tabaquismo.
4. Enfermedad respiratoria obstructiva.
5. Insuficiencia hepática crónica.
6. Insuficiencia renal crónica.
8. Cirugías o traumas dentro de los seis meses anteriores, enfermedades inflamatorias o fibróticas, neoplasias, enfermedades metabólicas del hueso, osteoartritis, artritis reumatoide y fibrosis pulmonar
9. Existencia de cualquier situación que pudiera hacer al sujeto, según la opinión del investigador principal, inadecuado para el estudio.

Como ayuda para poder asignar a cada individuo a uno de los diferentes grupos y contribuir a reducir el sesgo de memoria que pudiera existir entre los participantes, se utilizó el cuestionario “Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire” (MLTPAQ), cuyo objetivo es facilitar el recuerdo a los individuos de las actividades físicas realizadas durante los últimos 12 meses (tipo de actividad, frecuencia semanal, intensidad y duración media). Además de cuestionarios se tuvo en cuenta el conocimiento individual tras una entrevista personal de cada uno de los sujetos en cuanto a su trayectoria deportiva pudiendo llegar

así a seleccionarlos y clasificarlos en 3 grupos (sedentarios, deportistas del grupo A y deportistas del grupo B).

### **3.2.- VALORACIÓN ECOCARDIOGRAFICA**

Se llevó a cabo un ecocardiograma transtorácico a todos los participantes realizado por un único observador con un ecógrafo Philips iE33 y sonda S5-1. Se determinó el promedio de tres ciclos cardíacos para la medición de todos los valores.

En eje paraesternal largo y siguiendo las últimas recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular (38) se realizaron las siguientes medidas: diámetro telediastólico de tracto de salida de VD proximal (TSVD prox), diámetro telediastólico de VI (DTDVI), diámetro telesistólico de VI (DTSVI), grosor del septo iv en diástole (SIVd), grosor del septo iv en sístole (SIVs), grosor de pared posterior en diástole (PPd), grosor de pared posterior en sístole (PPs) (figura 7). En la proyección apical de 4 cámaras se midió el diámetro basal de VD (VD basal) (figura 8). Para la medición de la masa de VI se empleó el método con modo M utilizando los valores del SIVd, PPd, DTDVI y DTSVI. La función sistólica se determinó mediante el cálculo de la fracción de eyección de VI mediante método de Teichholz (figura 7) y mediante método de Simpson (figura 9).

## MATERIAL Y MÉTODOS

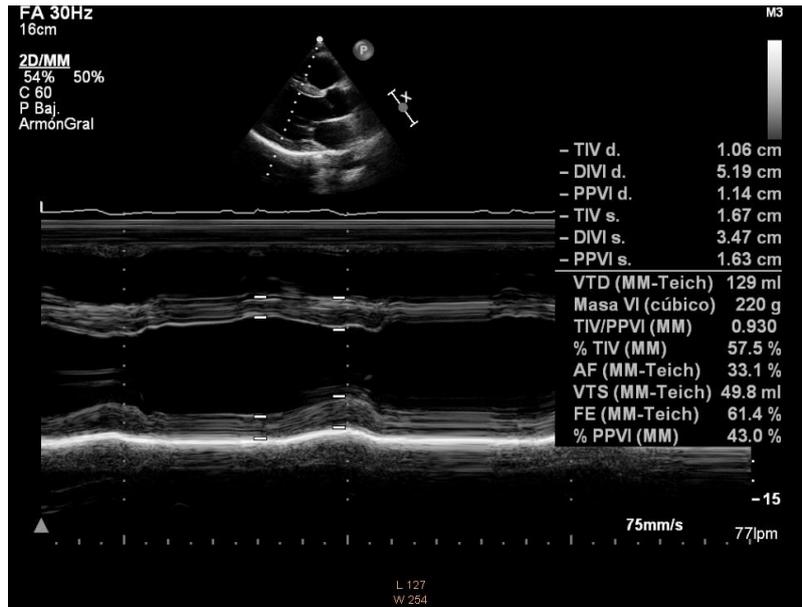


Figura 7. Medidas de VI y cálculo de la FEVI por método de Teichholz

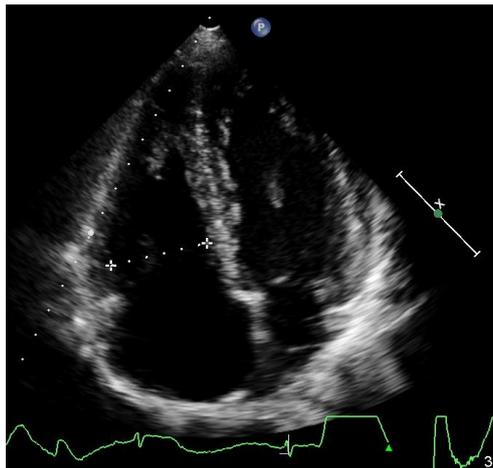


Figura 8. Medida del diámetro basal del VD en proyección cuatro cámaras

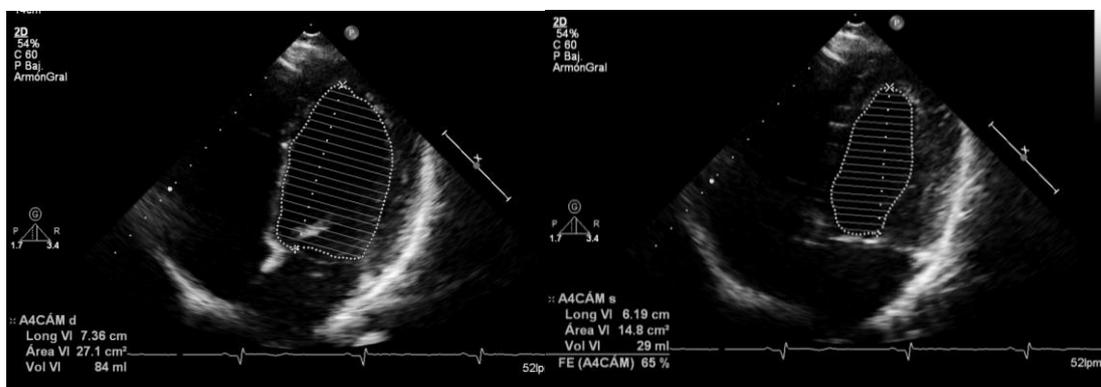


Figura 9. Cálculo de la FEVI por método Simpson.

Para obtener las velocidades de flujo mitral, y así evaluar el llenado del VI, se utilizó el Doppler pulsado en la vista apical de 4 cámaras con un volumen de muestra de 1 a 3 m, que se colocó entre los extremos de las valvas de la válvula mitral durante la diástole, para registrar un perfil de velocidad bien definido. Se obtuvieron las siguientes mediciones: velocidades pico de llenado diastólico temprano (onda E) y llenado diastólico tardío (onda A), la relación o cociente E/A y el tiempo de desaceleración (TD) del flujo de llenado temprano (100) (figura 10). Las imágenes de Doppler tisular pulsado (DTI) se utilizaron para adquirir las velocidades del anillo mitral, y son adquiridas en las vistas apicales colocando el volumen de muestra sobre o no más allá de 1 cm de distancia de los sitios de inserción lateral de la valva mitral, así se obtuvieron las siguientes mediciones: las velocidades sistólica (S), diastólica temprana (E'), y diastólica tardía (A'), cociente E'/A' y cociente E/E' (figura 11). Se utilizaron los valores de TDI del anillo lateral y no del anillo medial o la media de ambos valores ya que varios estudios recientes han observado que en pacientes con FE normal, las señales laterales con Doppler tisular (E/E' y E'/A') tienen la mejor correlación con las presiones de llenado del VI y con los índices (obtenidos invasivamente) de rigidez del VI. Estos estudios favorecen el uso de señales laterales de Doppler tisular en esta población (101, 102).

Siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea y Americana de Ecocardiografía (100) se clasificó la función diastólica de la siguiente manera:

- Disfunción diastólica leve o grado I (patrón de relajación alterada): cociente E/A <0,8, TD >200 ms, E' <8 cm/s y cociente E/E' <8.
- Disfunción diastólica grado II (patrón pseudonormal): cociente E/A entre 0,8 y 1,5, cociente E/E' entre 9 y 12 y E' <8 cm/s.
- Disfunción diastólica tipo III (patrón restrictivo): cociente E/A  $\geq$ 2, TD <160 msec y cociente E/E' >12.

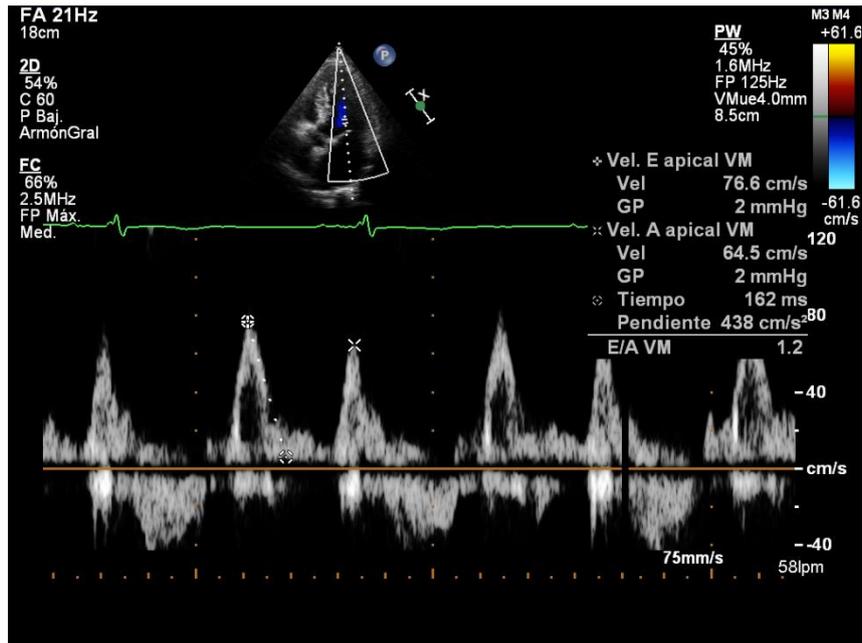


Figura 10. Mediciones del flujo mitral mediante doppler pulsado

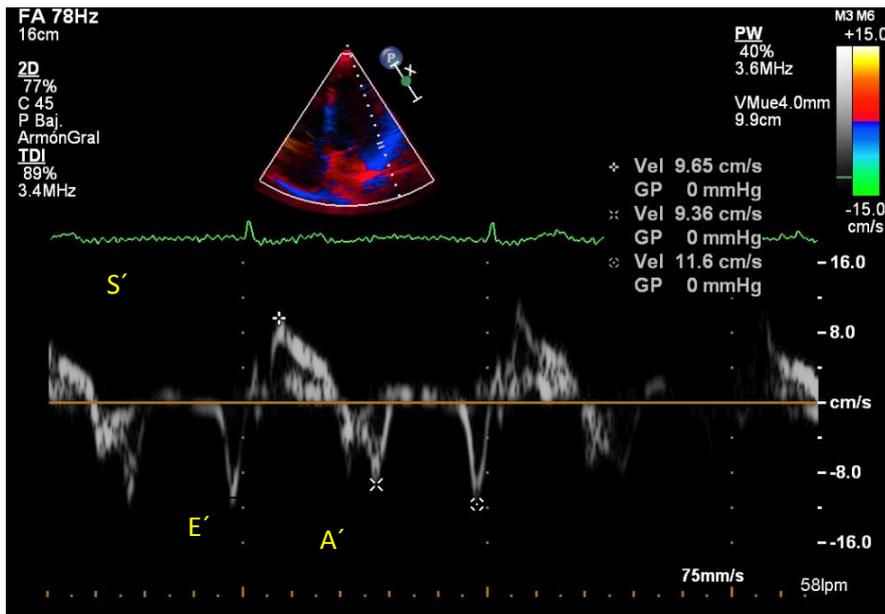


Figura 11. Mediciones de doppler tisular del anillo mitral

Para la valoración de la función del VD se utilizaron dos potentes indicadores de ésta: el TAPSE (excursión sistólica del anillo tricuspídeo) y la velocidad de la onda S' del doppler tisular del anillo lateral tricuspídeo. El TAPSE fue medido en la vista apical de cuatro cámaras colocando el modo M a nivel del

anillo tricuspídeo lateral y midiendo la distancia del movimiento sistólico del anillo en el plano longitudinal (figura 12).

La onda S' fue medida colocando el volumen de muestra del Doppler tisular pulsado en la porción basal de la pared libre del VD (figura 13). Ambas medidas son sencillas de conseguir y reproducibles y han demostrado una buena correlación con otras medidas de función del VD (38). Los valores de referencia para adultos del TAPSE y de la onda S' son  $\geq 16$  mm y  $\geq 10$  cm/s respectivamente.

En los casos en los que existía algún grado de insuficiencia tricuspídea con adecuada captación de curva espectral mediante doppler continuo se calculó la de arterial pulmonar sistólica estimando la presión de la aurícula derecha en función del tamaño y colapso de la vena cava inferior (38).

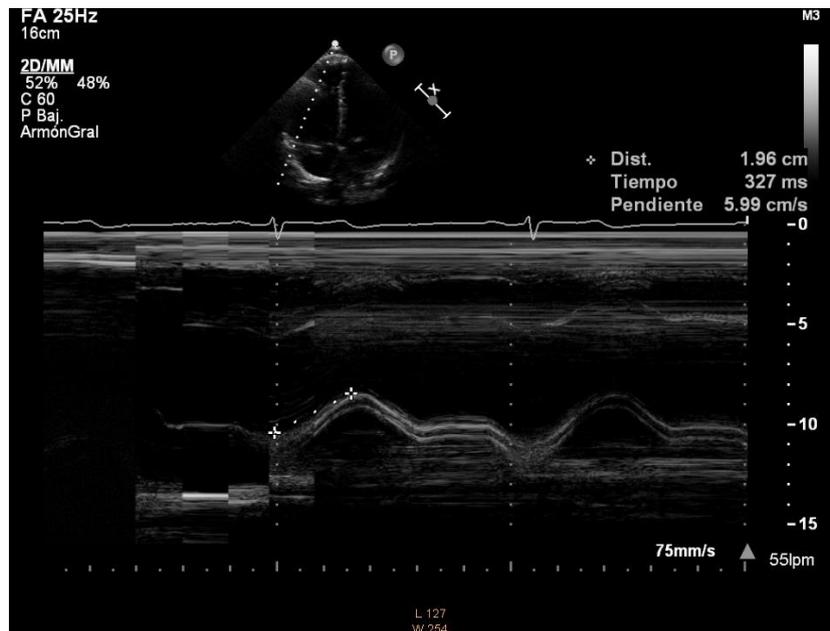


Figura 12. Medición del TAPSE

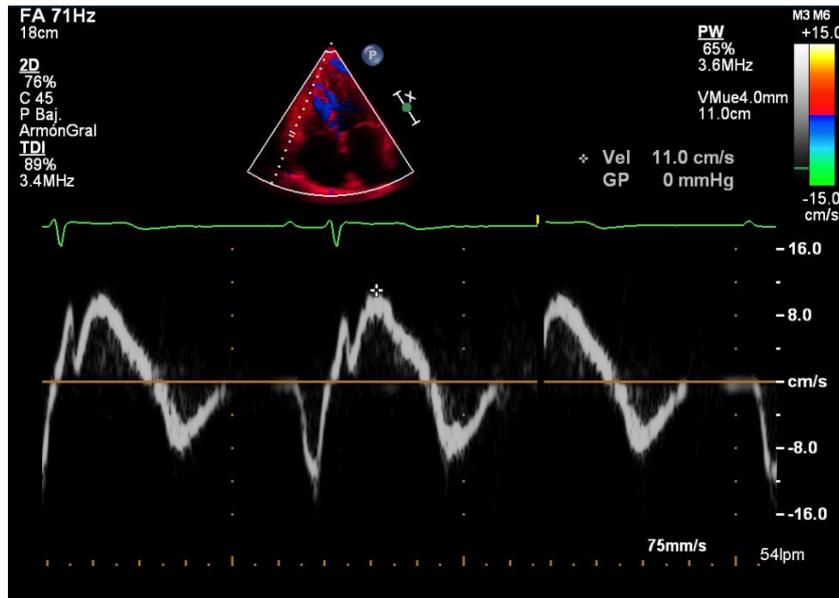


Figura 13. Medición de la onda S´ mediante doppler tisular

### 3.3.- VALORACIÓN ELECTROCARDIOGRAFICA

Se realizó un ECG estándar de 12 derivaciones en reposo a todos los sujetos. La presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo se definió por ECG según el criterio de Sokolow-Lyon (suma de onda R en V5-6 + onda S en V1 > 35 mm) o el criterio de voltaje de Cornell (suma de onda R en aVL + onda S en V3 > 28 mm). Los registros fueron analizados por un único observador.

### 3.4.- ANÁLISIS DE BIOMARCADORES CARDIACOS

La obtención de los diferentes biomarcadores se llevó a cabo mediante un sistema estándar de punción venosa, usando diferentes tubos de vacío según el parámetro a medir. Los individuos permanecieron en ayunas 8 horas antes de la realización de esta técnica y permanecieron en reposo en posición decúbito supino los 30 minutos previos a la punción de una vena del antebrazo. El análisis de todas las muestras se realizó en el servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

### 3.4.1.- NT- proBNP

El propéptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) se determinó mediante inmunoensayo por electroluminiscencia (Elecsys proBNP de Roche Diagnostics) (tabla 4) considerando el límite de referencia superior < 125 pg/ml (64).

Tabla 4: Características del kit de medición de NT- proBNP

Tiempo de análisis	9 min
Tipo de muestra	Suero y plasma con heparina o EDTA
Volumen de muestra	50 µL
Rango de medidas	5 - 35,000 ng/L
Precisión	2.9 - 6.1 %
Estabilidad de la muestra	3días a temperatura ambiente y mayor a 4°C

### 3.4.2.- Troponina I

La troponina I fue determinada mediante inmunoensayo por electroluminiscencia (Access Immunoassay System, AccuTnI TM; Beckman Coulter Inc, Fullerton) siendo el límite de referencia superior < 0,04 ng/ml (definido como el percentil 99 en sujetos sanos) (103).

### 3.5.- ANÁLISIS DEL PICP

El PICP es una glicoproteína globular de 100 KD que fue determinada mediante ELISA utilizando el METRA EIA Kit (Quidel Corporation, San Diego, CA) siendo el límite inferior de detección 0,2 ng/ml. La variación interobservador e intraobservador fue del 6,3 % y 6,4% respectivamente.

En 279 adultos con una edad media de 25 años el rango de valores obtenidos con el METRA EIA Kit fue de 69 a 163 ng/ml.

### **3.6.- OTRAS DETERMINACIONES DE LABORATORIO**

Se analizaron los valores de fosfatasa alcalina específica del hueso en todos los sujetos para comprobar que los aumentos del PICP no eran debidos a un mayor metabolismo óseo. La fosfatasa alcalina ósea (FA) fue determinada mediante inmunoensayo (Biovision Alkaline Phosphatase Assay Kit). La variación interobservador e intraobservador fue del 6,3 % y 6,4% respectivamente. El límite inferior de detección fue 0.5 U/l.

Se analizan también los parámetros glucosa, colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.

### **3.7.- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CARDÍACA**

Se realizó exploración cardiaca mediante aparato de resonancia magnética nuclear General Electric Signa HDX 3 Teslas a sujetos seleccionados al azar del grupo de deportistas y del grupo control. El protocolo incluyó las siguientes secuencias:

- Secuencia de cine resonancia (SSFP- Fiesta): 10-12 cortes en eje corto (8 mm de grosor, 2 mm de interespacio) con corte por cada una de las apneas, 1-6 ms de tiempo de eco, Freq Dir S/I, Nex 1 Flip angle 45, banda variable 125, con una matriz de 192\*192, 320-400 mm de campo de visión, con una factor de codificación de sensibilidad 1.7-2.0 y 30 fases por ciclo cardiaco.
- Secuencia de contraste de fase: secuencia axial 2D contraste de fase (mmfull TE/20° flip angle) de 7 mm de grosor a nivel de aorta ascendente y oblicua (mmfull TE/20° flip angle) a nivel de arteria pulmonar. Matriz 256\*128, Freq Dir R/L, Nex 1, banda variable 31.25 .Velocidad de codificación 200 ms.

- Secuencia de realce tardío: secuencia en T1 con un pulso de eco gradiente de inversión-recuperación, 10-12 cortes en eje corto (8 mm de grosor, 2 mm de interespacio) con corte por cada una de las apneas, con un prepulso no selectivo a 180°, tiempo de eco 3.1 ms, Freq Dir S/I, Nex 1 ,flip angle 20° , banda variable 31.25, tiempo de inversión ajustado individualmente por el explorador, con matriz de 224\*162 y campo de visión de 350-460 mm dependiendo del tamaño del paciente. Previamente se había inyectado 0,2 mmol/kg del contraste paramagnético gadopentato de dimeglumina.

Se realizó posteriormente el análisis de las imágenes de las diferentes secuencias obtenidas mediante software Report Card 4.3 (General Electric) por un observador con experiencia en resonancia magnética cardiaca sin conocer el resultado del resto de las exploraciones.

Se dividió el ventrículo izquierdo según el modelo de 16 segmentos y se analizaron el grosor del miocardio, la función contráctil y las áreas de realce tardío en cada segmento. Se determinó en forma dicotómica (presencia o ausencia) el realce tardío con gadolinio mediante la revisión de todas las imágenes obtenidas post contraste a través de los diferentes ejes cortos y largos.

Se utilizaron las imágenes de cine resonancia en plano eje corto para calcular la masa del miocardio del ventrículo izquierdo y medir el volumen diastólico y el volumen sistólico y la fracción de eyección del ventrículo derecho e izquierdo, el volumen de aurícula izquierda y el gasto cardiaco del ventrículo izquierdo. Se utilizaron los datos obtenidos mediante secuencia de flujo para validar los cálculos de volumen latido y fracción de eyección.

### **3.8.- CRONOGRAMA**

Todos los participantes en el estudio fueron sometidos a las siguientes pruebas y en el siguiente orden:

1.-Entrevista personal con valoración de cumplimiento de criterios de inclusión, ausencia de criterios de exclusión y obtención del consentimiento informado. Clasificación de los sujetos en función de su actividad física y en el caso del grupo de deportistas evaluación de la cantidad, intensidad y tipo de actividad física realizada.

2.- Realización de historia clínica, medidas antropométricas (peso, talla, impedancia y perímetro abdominal), toma de tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD), realización de ECG y extracción de muestra sanguínea. Esta evaluación se llevó a cabo en el Laboratorio de Estudio y Valoración Funcional de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Las muestras sanguíneas fueron analizadas posteriormente en el servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

3.- Realización de ecocardiografía en el Hospital Universitario Miguel Servet.

4.-Realización de Resonancia Magnética Nuclear Cardíaca con inyección de gadolinio en sujetos seleccionados en la Clínica Montecanal de Zaragoza.

### **3.9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS V19 (Statistical Package for the Social Science).

## MATERIAL Y MÉTODOS

De forma previa al estudio de las hipótesis se comprobó el ajuste a la ley Normal de todas las medidas registradas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $n \geq 30$ ) y Shapiro-Wilk ( $n < 30$ ).

Las variables cuantitativas se describieron con la media, mediana, moda y, desviación típica. Las variables categóricas se describieron con la frecuencia y el porcentaje.

El estudio de las relaciones entre las variables categóricas y cuantitativas se realizó mediante el test T de Student (T-test) para muestras independientes y el Análisis de la Variancia Unifactorial (ANOVA) con contrastes post hoc con la corrección para comparaciones múltiples de Bonferroni y Games Howell según la existencia o no de homogeneidad de variancias. Mediante el Análisis de la Covariancia (ANCOVA) se controlaron las posibles variables influyentes.

En el caso de variables no normales se aplicó el test no paramétrico de Mann-Whitney.

La relación entre las variables categóricas se estudió mediante la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson o el Test Exacto de Fisher según el supuesto de aplicación de frecuencias esperadas  $\geq 5$ .

El nivel de significación utilizado en el estudio fue  $\alpha=0.05$ .

## **4.-RESULTADOS**



#### **4.1.- DESCRIPCION DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS, FISIOLÓGICAS Y ANALÍTICAS**

Durante el reclutamiento de la muestra se excluyeron a dos sujetos por encontrar en la ecocardiografía parámetros compatibles con una miocardiopatía dilatada (dilatación severa de VI y disfunción sistólica moderada de VI) no diagnosticada hasta ese momento, una secundaria a cardiopatía isquémica y otra probablemente a miocarditis:

- Uno de ellos de 54 años pertenecía al grupo control, en la ecocardiografía se objetivó una dilatación de VI (DTDVI 62mm) con hipocontractilidad generalizada de grado moderado (FEVI 42%). Se le realizó coronariografía mostrando lesiones significativas en 2 arterias coronarias con implante de 2 stents con buen resultado.
- El otro sujeto de 52 años pertenecía al grupo de deportistas, en la ecocardiografía se objetivó dilatación de VI (DTDVI 62mm) con hipocontractilidad generalizada de grado moderado (FEVI 43%) y dilatación ligera de VD. En la coronariografía no se documentó ninguna lesión coronaria. En la RMN cardíaca además de la dilatación de VI y VD con disfunción sistólica de ambos ventrículos (FEVI 44% y FEVD 34%) se objetivaron en las secuencias de realce tardío con gadolinio un tenue realce nodular intramiocárdico y lineal subepicárdico a nivel de pared lateral y septo de VI sugestivo de miocarditis antigua.

Ambos sujetos se encuentran en la actualidad estables y asintomáticos, en seguimiento por Cardiología.

En la historia clínica realizada a todos los sujetos participantes no se encontraron antecedentes de episodios de palpitaciones o de arritmias constadas en ninguno de ellos.

#### **4.1.1.- Clasificación de la muestra en dos grupos: grupo control y grupo de deportistas**

Se realizó una clasificación inicial de los participantes en 2 grupos: deportistas y controles sedentarios. Las características morfológicas (edad, peso, talla, índice de masa corporal, % grasa y perímetro abdominal), fisiológicas (frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica) y analíticas (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos y glucosa) de ambos grupos están descritas en la tabla 5.

Los deportistas tienen un peso, índice de masa corporal, % de grasa y perímetro abdominal menor que el grupo control ( $p = 0,03$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,022$  respectivamente).

La FC basal fue menor en el grupo de los deportistas ( $p < 0,001$ ).

No hubo diferencias significativas en la edad, tensión arterial, glucosa y valores de lípidos (colesterol total, LDL y HDL) entre los dos grupos.

## RESULTADOS

Tabla 5: Características morfológicas, fisiológicas y analíticas del grupo control y el grupo de deportistas. Resultados expresados como media +/- desviación estándar.

	Control n=18	Deportistas n=53	p
<b>Edad (años)</b>	56,2+/-4,8	53,8+/-8,1	NS
<b>Peso (Kg)</b>	76+/-9,5	70.9+/-7,8	0.03
<b>Talla (m)</b>	1,7+/-0,07	1,7+/-0,06	NS
<b>IMC (Kg/m2)</b>	25,6+/-2,3	23,5+/-1,8	<0.001
<b>%grasa</b>	22,5+/-3	17,3+/-5,2	<0.001
<b>Perímetro abdominal (cm)</b>	90,4+/-7,8	85,9+/-6,7	0,022
<b>FC (lpm)</b>	63+/-8	54+/-8	<0.001
<b>TAS (mmHg)</b>	127+/-14,1	125+/-10,8	NS
<b>TAD (mmHg)</b>	73,1+/-8,4	72,2+/-7,6	NS
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	197+/-33,2	204+/-27,4	NS
<b>LDL (mg/dl)</b>	117+/-26	123+/-26,3	NS
<b>HDL (mg/dl)</b>	63+/-15,8	64+/-16	NS
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	94,8+/-41,1	100,3+/-74,0	NS
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	101,4+/-35,2	94,5+/-20,0	NS
<b>Años de entrenamiento</b>	0	25+/-10	<0.001

**4.1.2.- Clasificación de la muestra en tres grupos: grupo control, grupo de deportistas A y grupo de deportistas B**

Posteriormente se realizó una clasificación de los deportistas en 2 subgrupos según su trayectoria deportiva: el grupo B formado por 11 deportistas que realizan actividad de mayor rendimiento y el grupo A formado por los 42 deportistas restantes. Las características morfológicas, fisiológicas y analíticas de los 3 grupos (controles, deportistas A y deportistas B) se describen en la tabla 6.

No hubo diferencias significativas en las variables morfológicas, fisiológicas y analíticas entre los deportistas del grupo A y del grupo B

## RESULTADOS

Tabla 6: Características morfológicas, fisiológicas y analíticas del grupo control, el grupo de deportistas A y el grupo de deportistas B (los valores de la p se refieren a la comparación entre el grupo de deportistas A y B).

	Control (n=18)	Deportistas A (n=42)	Deportistas B (n=11)	P
<b>Edad (años)</b>	56,2+/-4,8	54,1+/-8,9	52,8+/-4,3	NS
<b>Peso (Kg)</b>	76+/-9,5	71,3+/-7,9	69,5+/-7,6	NS
<b>Talla (m)</b>	1,7+/-0,07	1,7+/-0,06	1,7+/-0,08	NS
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,6+/-2,3	23,7+/-2	22,9+/-1,8	NS
<b>%grasa</b>	22,5+/-3	17,9+/-5,5	14,9+/-3,6	NS
<b>Perímetro abdominal (cm)</b>	90,4+/-7,8	86,8+/-6,6	82,1+/-6	NS
<b>FC (lpm)</b>	63+/-8	53+/-9	57+/-7	NS
<b>TAS (mmHg)</b>	127+/-14	126+/-10	125+/-10	NS
<b>TAD (mmHg)</b>	73+/-8,4	102+/-8,1	92+/-5,4	NS
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	197,1+/-33,2	207,1+/-28	195,4+/-23,9	NS
<b>LDL (mg/dl)</b>	117,9+/-26	124,4+/-27,7	121,6+/-21,4	NS
<b>HDL (mg/dl)</b>	63,1+/-15,8	63,3+/-16,3	59,6+/-14,4	NS
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	94,8+/-41,1	102,3+/-79,6	92,8+/-48,5	NS
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	101,4+/-35,2	95,7+/-21,7	90+/-10,4	NS
<b>Años de entrenamiento</b>	0	24+/-9	29+/-9	NS

**4.1.3.- Clasificación de la muestra en dos grupos según tipo de actividad: grupo de ciclistas y grupo de corredores.**

Por último, se clasificó a los deportistas en función del tipo de actividad deportiva que realizaban en 29 ciclistas y 24 corredores cuyas características morfológicas, fisiológicas y analíticas se describen en la tabla 7.

Los ciclistas tienen menor edad que los corredores ( $51\pm 9$  vs  $56\pm 5$ ;  $p=0.012$ ), menores cifras de TAS ( $122\pm 10$  vs  $129\pm 10$ ;  $p=0.027$ ) y menores cifras de colesterol total y LDL ( $194,5\pm 24,6$  vs  $216,9\pm 26,1$  y  $113,8\pm 25,2$  vs  $136\pm 22,7$ ;  $p=0.002$ ).

Los ciclistas tienen cifras de peso ( $72,9\pm 7,4$  vs  $68,6\pm 7,8$ ;  $p=0.043$ ) y talla ( $1,75\pm 0,05$  vs  $1,71\pm 0,06$ ;  $p=0.020$ ) más altas que los corredores pero sin diferencias significativas en el IMC.

No hubo diferencias significativas entre estos dos grupos en el resto de los parámetros estudiados.

RESULTADOS

Tabla 7: Características morfológicas, fisiológicas y analíticas del grupo de ciclistas y corredores

	Ciclistas (n=29)	Corredores (n=24)	p
<b>Edad (años)</b>	51+/-9	56+/-5	0.012
<b>Peso (Kg)</b>	72,9+/-7,4	68,6+/-7,8	0.043
<b>Talla (m)</b>	1,75+/-0,05	1,71+/-0,06	0.020
<b>IMC (Kg/m2)</b>	23,7+/-2	23,3+/-1,9	NS
<b>%grasa</b>	16,6+/-5,8	18+/-4,4	NS
<b>Perímetro abdominal (cm)</b>	86,7+/-6,8	85,1+/-6,6	NS
<b>FC (lpm)</b>	54+/-7	54+/-10	NS
<b>TAS (mmHg)</b>	122+/-10	129+/-10	0.027
<b>TAD (mmHg)</b>	70,5+/-8,1	74,3+/-6,4	NS
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	194,5+/-24,6	216,9+/-26,1	0.002
<b>LDL (mg/dl)</b>	113,8+/-25,2	136+/-22,7	0.002
<b>HDL (mg/dl)</b>	67,6+/-18,3	61,5+/-12,4	NS
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	82,0+/-34,9	122,4+/-99,8	NS
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	89,1+/-11,3	101,2+/-25,8	NS
<b>Años de entrenamiento</b>	24,5+/-10,3	25,7+/-9,4	NS

## 4.2.- ESTUDIO DEL VENTRICULO IZQUIERDO

### 4.2.1.- Comparación entre grupo control y grupo de deportistas

#### 4.2.1.1.- Dimensiones de VI

Se observaron mayores diámetros telediastólicos del VI y telesistólicos del VI en el grupo de deportistas con respecto al grupo control (49.9 +/-4.3 mm vs 46,3 +/- 5,2 mm; p=0.005 y 31.2 +/-3.8 mm vs 28.1+/-5 mm; p= 0.04) (tabla 8) (figura 13).

#### 4.2.1.2.- Masa de VI

Los deportistas tienen una masa de VI indexada mayor que los controles (115,8 +/-22 gr/m<sup>2</sup> vs 94 +/-22,8 gr/m<sup>2</sup>; p=0.001) (figura 14).

De los 53 deportistas, 30 de ellos (56%) tenían una masa de VI indexada >115 gr/m<sup>2</sup> mientras que tan solo 1 control (5%) tenía una masa de VI indexada >115 gr/m<sup>2</sup>. Al analizar los deportistas con masa de VI aumentada (n=30) con respecto a los que no la tenían (n=23), se observó que los deportistas con una masa de VI indexada aumentada tenían mayores diámetros telediastólicos y telesistólicos de VI (51,7+/-3,6 vs 47,8+/-4,3; p=0.001; 32,1+/-3,2 vs 29,8+/-4,06; p=0,025) (tabla 9). No hubo diferencias significativas en ninguna de las restantes variables ecocardiográficas estudiadas entre los deportistas con aumento de la masa de VI y los deportistas con masa de VI normal.

Además se encontró una correlación positiva entre los valores de DTDVI y la masa de VI indexada en el grupo de los deportistas ( r= ,498; p<0.001) (figura 15).

#### 4.2.1.3.- Función sistólica de VI

No se encontraron diferencias en la función sistólica del VI entre los dos grupos medida por método de Tcheizold y por método de Simpson. Siendo todos los valores de FEVI  $\geq$  54% (tabla 8).

4.2.1.4.- Función diastólica de VI

No se encontraron diferencias significativas en los principales parámetros de función diastólica entre los 2 grupos (onda E, onda A, TD, relación E/A, relación E/E', relación E'/A') excepto una mayor onda E' en el grupo de los deportistas ( $13,2 \pm 3,8$  vs  $11,1 \pm 2,5$ ;  $p=0.036$ ) (tabla 8).

Dentro del grupo control hubo un sujeto con patrón de disfunción diastólica tipo II y dentro del grupo de los deportistas 2 sujetos con algún grado de disfunción diastólica (uno tipo I y otro tipo II).

RESULTADOS

Tabla 8: Variables de dimensión, y función de VI medidas por ecocardiografía. Resultados expresados como media +/- DE, entre paréntesis figura el rango de las principales variables.

	Control (n=18)	Deportistas (n=53)	p
<b>DTDVI (mm)</b>	46,3+/-5,2 (36-54)	49,9+/-4,3 (34-58)	0.005
<b>DTSVI (mm)</b>	28,1+/-5,5 (18-39)	31,2+/-3,8 (20-37)	0.04
<b>SIVd (mm)</b>	10,6+/-1,8	11,1+/-1,5	NS
<b>IMVI (g/m2)</b>	94 +/-22,8 (53-151)	115,8 +/-22 (79-176)	0.001
<b>FEVI (Tcheizold)</b>	68+/-7 (59-81)	66+/-5 (54-80)	NS
<b>FEVI (Simpson)</b>	66+/-5 (60-77)	64+/-5 (55-83)	NS
<b>E (m/s)</b>	0,6+/-0,1	0,6+/-0,1	NS
<b>A (m/s)</b>	0,5+/-0,1	0,5+/-0,1	NS
<b>E/A</b>	1,1+/-0,2	1,3+/-0,4	NS
<b>TD (mseg)</b>	236,3+/-56,4	229,2+/-63,1	NS
<b>S´ (cm/s)</b>	10,4+/-2,3	9,8+/-1,8	NS
<b>E´(cm/s)</b>	11,1+/-2,5	13,2+/-3,8	0.036
<b>A´(cm/s)</b>	10+/-4	9,3+/-2,7	NS
<b>E´/A´</b>	1,2+/-0,5	1,5+/-0,7	NS
<b>E/E´</b>	6 +/-2,3	5,3 +/-2,1	NS

## RESULTADOS

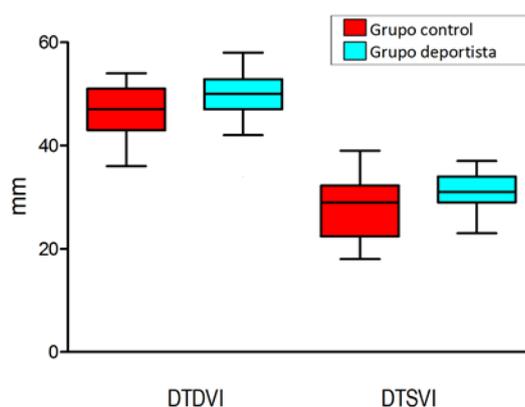


Figura 13. Diámetros de VI telediastólicos (DTDVI) y telesistólicos (DTSVI) en grupo control y grupo de deportistas

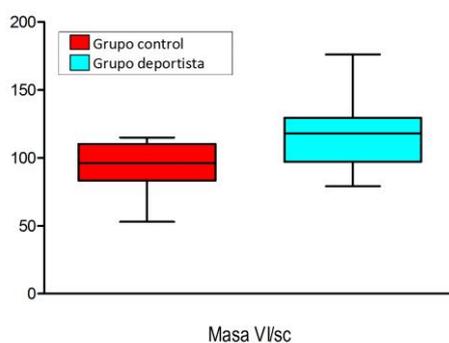


Figura 14. Masa de VI inxada en grupo control y grupo de deportistas

Tabla 9: Masa del VI y diámetros del VI en deportistas

	Masa VI > 115 g/m <sup>2</sup> (n=30)	Masa VI < 115 g/m <sup>2</sup> (n=23)	p
<b>DTDVI (mm)</b>	51,7+/-3,6	47,8+/-4,3	0.001
<b>DTSVI (mm)</b>	32,1+/-3,2	29,8+/-4,06	0,025

## RESULTADOS

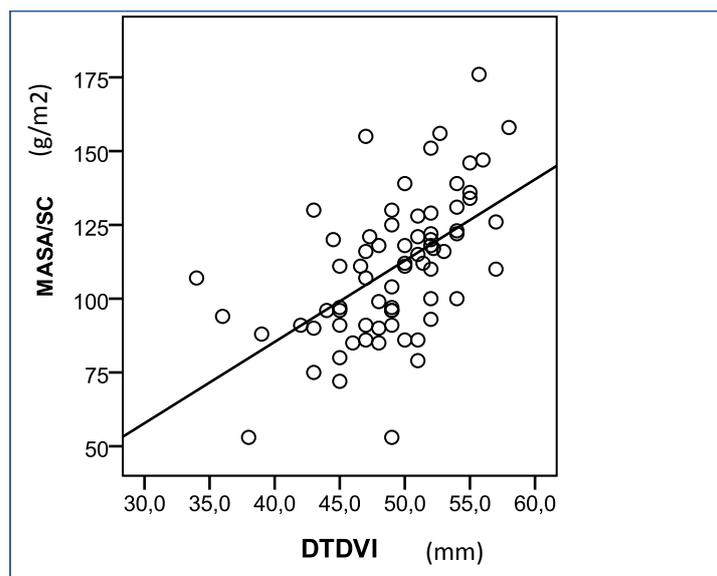


Figura 15. Relación entre el diámetro telediastólico del VI (DTDVI) y la masa indexada de VI (MASA/SC) en el grupo de deportistas ( $r = ,498$ ;  $p < 0.001$ ).

### **4.2.2.- Comparación entre grupo control, grupo de deportistas A y grupo de deportistas B.**

#### 4.2.2.1.- Dimensiones de VI

No se encontraron diferencias significativas en los diámetros telediastólico y telesistólico del VI entre el grupo de deportistas A y el grupo de deportistas B (tabla 10).

#### 4.2.2.2.- Masa de VI

No se encontraron diferencias significativas en la masa de VI entre los deportistas A y los deportistas B (tabla 10).

#### 4.2.2.3.- Función sistólica de VI

No se encontraron diferencias significativas en la FEVI medida por método de Tcheizold y por método de Simpson entre los deportistas A y los deportistas B (tabla 10).

4.2.2.4.- Función diastólica de VI

No se encontraron diferencias significativas en los parámetros que miden función diastólica (onda E, onda A, relación E/A, TD, onda S', onda E', onda A', relación E'/A' y relación E/E') entre los deportistas A y los deportistas B (tabla 10).

RESULTADOS

Tabla 10: Variables de dimensión y función de VI medidas por ecocardiografía del grupo control, el grupo de deportistas A y el grupo de deportistas B (los valores de la p se refieren a la comparación entre el grupo de deportistas A y B).

	Control (n=18)	Deportistas A (n=42)	Deportistas B (n=11)	p
<b>DTDVI (cm)</b>	46,3+/-5,2	50,4+/-4,3	48,1+/-4,1	NS
<b>DTSVI (cm)</b>	28,1+/-5,5	32,9+/-3,2	29,5+/-3,4	NS
<b>IMVI (g/m2)</b>	94 +/-22,8	116,5+/-22,4	113,2+/-20,9	NS
<b>FEVI (Tcheizold)</b>	68+/-7	65,9+/-6	68,1+/-5,5	NS
<b>FEVI (Simpson)</b>	66+/-5	64,8+/-6,2	63,8+/-5	NS
<b>E (m/s)</b>	0,6+/-0,1	0,6+/-0,15	0,6+/-0,08	NS
<b>A (m/s)</b>	0,5+/-0,12	0,5+/-0,12	0,5+/-0,12	NS
<b>E/A</b>	1,1+/-0,2	1,3+/-0,4	1,2+/-0,3	NS
<b>TD (mseg)</b>	236,3+/-56,4	231+/-60,2	222,3+/-76,2	NS
<b>S´ (cm/s)</b>	10,4+/-2,3	9,8+/-1,9	10,1+/-1,6	NS
<b>E´ (cm/s)</b>	11,1+/-2,5	13,2+/-3,9	13,3+/-3,5	NS
<b>A´ (cm/s)</b>	10+/-4	9,2+/- 2,4	9,7+/-3,8	NS
<b>E´/A´</b>	1,2+/-0,5	1,5+/-0,7	1,5+/-0,5	NS
<b>E/E´</b>	6 +/-2,3	5+/-2,1	5,1+/-1,8	NS

### **4.2.3.- Comparación entre grupo de ciclistas y grupo de corredores**

#### 4.2.3.1.- Dimensiones de VI

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los diámetros tele-diastólico y telesistólico del VI entre el grupo de ciclistas y corredores (tabla 11).

#### 4.2.3.2.- Masa de VI

No se encontraron diferencias significativas en la masa de VI entre el grupo de ciclistas y corredores (tabla 11).

#### 4.2.3.3.- Función sistólica de VI

No se encontraron diferencias significativas en la FEVI medida por método de Tcheizold y por método de Simpson entre el grupo de ciclistas y corredores (tabla 11).

#### 4.2.3.4.- Función diastólica de VI

En los corredores se encontraron velocidades de la onda E' significativamente más bajas que en los ciclistas ( $11,5 \pm 2,9$  vs  $14,6 \pm 3,8$ ;  $p=0.001$ ) así como cocientes E'/A' más bajos que en ciclistas ( $1,3 \pm 0,5$  vs  $1,7 \pm 0,7$ ;  $p=0.033$ ) (tabla 11). Se ha comprobado que las diferencias en la onda E' no están influidas por la edad de los sujetos.

RESULTADOS

Tabla 11: Variables de dimensión, y función de VI medidas por ecocardiografía en ciclistas y corredores

	Ciclistas (n=29)	Corredores (n=24)	p
<b>DTDVI (cm)</b>	50,7+/-4,7	49,1+/-3,7	NS
<b>DTSVI (cm)</b>	31,3+/-3,4	30,9+/-4,1	NS
<b>IMVI (g/m2)</b>	114,9+/-30,6	105+/-30,1	NS
<b>FEVI (Tcheizold)</b>	66+/-4	66+/-7	NS
<b>FEVI (Simpson)</b>	64+/-5	64+/-6	NS
<b>E (m/s)</b>	0,65+/-0,15	0,63+/-0,14	NS
<b>A (m/s)</b>	0,5+/-0,12	0,54+/-0,12	NS
<b>E/A</b>	1,3+/-0,4	1,2+/-0,3	NS
<b>TD (mseg)</b>	246,4+/-64,7	208,42+/-55,5	0.027
<b>S´(cm/s)</b>	10+/-1,8	9,6+/-1,9	NS
<b>E´(cm/s)</b>	14,6+/-3,8	11,5+/-2,9	0.001
<b>A´(cm/s)</b>	9,2+/-2,9	9,4+/-2,6	NS
<b>E´/A´</b>	1,7+/-0,7	1,3+/-0,5	0.033
<b>E/E´</b>	4,6+/-1,2	5,9+/-2,5	NS

### 4.3.- ESTUDIO DEL VENTRICULO DERECHO

#### 4.3.1.- Comparación entre grupo control y grupo de deportistas

##### 4.3.1.1.- Dimensiones de VD

En el grupo de deportistas se encontraron mayores diámetros de VD tanto a nivel del tracto de salida de VD proximal (30,5 +/- 3,8 mm vs 27 +/-2,7 mm; p=0.001) como a nivel del diámetro basal de VD (39,1 +/- 4,3mm vs 34,7 +/- 4,3mm; p<0,001) (tabla 12) (figura 16).

18 deportistas (el 34%) tenían diámetros de VD por encima del límite alto de la normalidad según las recomendaciones de la Sociedad Americana y Europea de ecocardiografía.

##### 4.3.1.2.- Función sistólica de VD

No hubo diferencias significativas en los parámetros que valoran la función sistólica del VD (TAPSE y onda S´ del doppler tisular) (figuras 17 y 18).

Tabla 12: Variables de dimensión, y función de VD medidas por ecocardiografía (entre paréntesis figura el rango de las variables).

	Control (n=18)	Deportistas (n=53)	p
<b>TSVD prox (mm)</b>	27+/-2,7 (22-33)	30,5+/-3,8 (20-39)	0.001
<b>VD basal (mm)</b>	34,7+/-4,3 (26-41)	39,1+/-4,3 (30-50)	<0,001
<b>TAPSE (cm)</b>	25,9+/-,3 (20-33)	27,4+/-4,2 (19-35)	NS
<b>S´ VD (cm/s)</b>	15+/-1,8 (11-18)	14,6+/-2,2 (11-20)	NS

## RESULTADOS

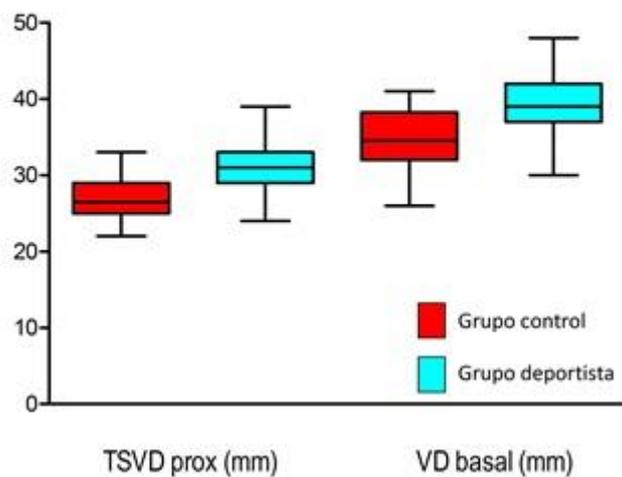
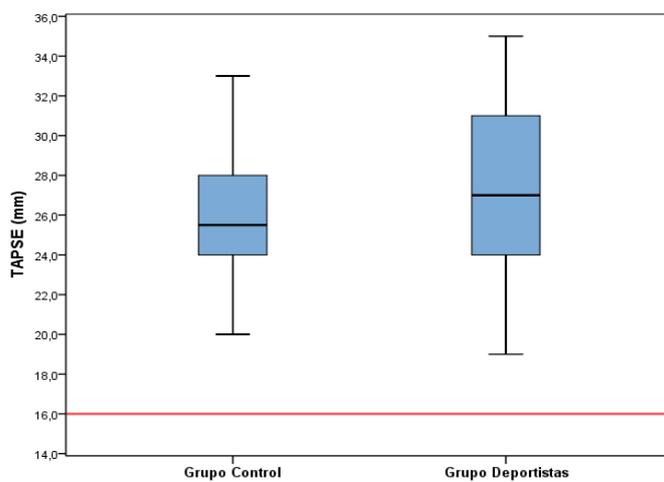


Figura 16. Diámetros del VD en tracto de salida de VD proximal (TSVDprox) y a nivel basal (VD basal) en grupo control y grupo de deportistas.



Figuras 17. Valor de TAPSE en grupo control y grupo de deportistas. La línea roja indica el valor de referencia inferior .

## RESULTADOS

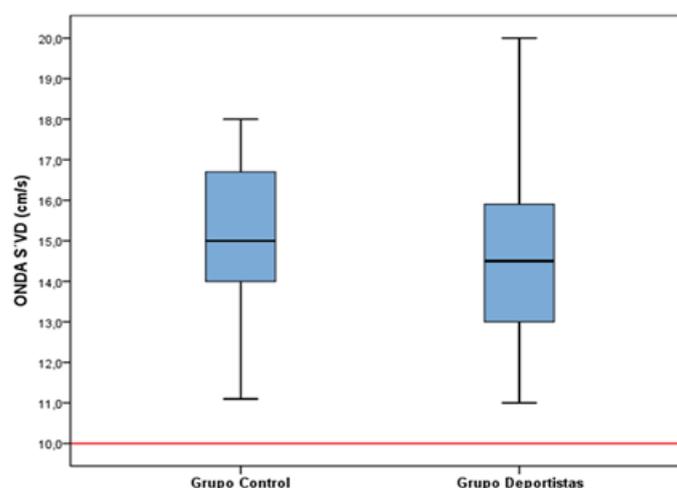


Figura 18. Valor de onda S' de VD en grupo control y grupo de deportistas. La línea roja indica el valor de referencia inferior.

### **4.3.2.- Comparación entre grupo control, grupo de deportistas A y grupo de deportistas B**

#### 4.3.2.1.- Dimensiones de VD

Los deportistas del grupo B tienen unos diámetros de VD a nivel del tracto de salida proximal mayores que los deportistas del grupo A y que los controles ( $32,9 \pm 3,2$  vs  $29,9 \pm 3,7$  vs  $27 \pm 2,7$ ;  $p=0.042$ ) (tabla 13) (figura 19).

#### 4.3.2.2.- Función sistólica de VD

El TAPSE es mayor en los deportistas B que en los deportistas A y controles ( $30 \pm 4,5$  vs  $26,7 \pm 3,9$  vs  $25,9 \pm 3,3$ ;  $p=0.044$ ) (tabla 13) (figura 20).

En el resto de las variables estudiadas no se encontraron diferencias significativas entre grupo de deportistas B con los deportistas A y controles (tabla 13).

Tabla 13: Variables de dimensión, y función de VD medidas por ecocardiografía (los valores de la p se refieren a la comparación entre el grupo de deportistas A y grupo de deportistas B).

## RESULTADOS

	Control (n=18)	Deportistas A (n=42)	Deportistas B (n=11)	p
<b>TSVD prox (mm)</b>	27+/-2,7	29,9+/-3,7	32,9+/-3,2	0.042
<b>VD basal (mm)</b>	34,7+/-4,3	38,6+/-3,8	41,1+/-5,5	NS
<b>TAPSE (cm)</b>	25,9+/-3,3	26,7+/-3,9	30+/-4,5	0.044
<b>S' VD (cm/s)</b>	15+/-1,8	14,6+/-2,1	14,8+/-2,8	NS

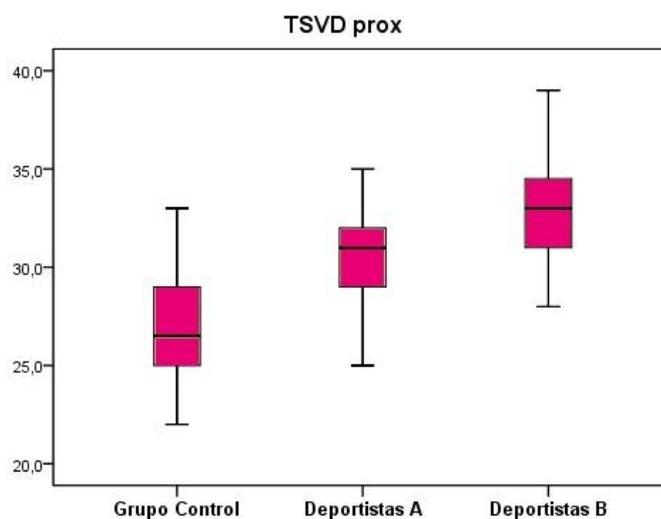


Figura 19. Dimensión del VD a nivel de TSVD prox en el grupo control, grupo de deportistas A y grupo de deportistas B.

## RESULTADOS

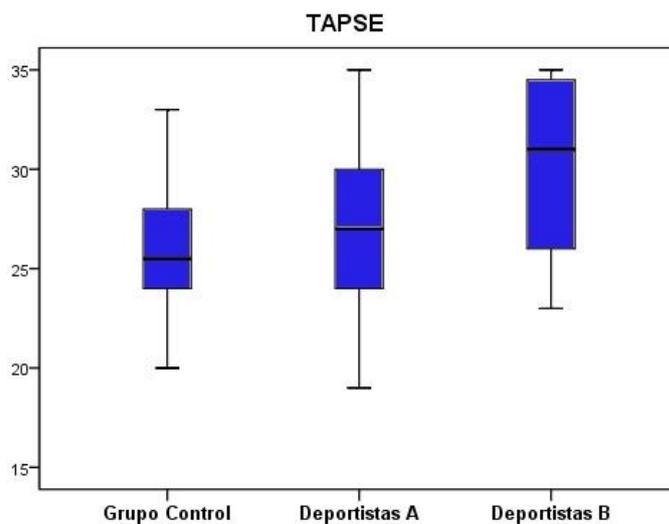


Figura 20. TAPSE en el grupo control, grupo de deportistas A y grupo de deportistas B

### **4.3.3.- Comparación entre grupo de ciclistas y grupo de corredores.**

#### 4.3.3.1.- Dimensiones de VD

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las dimensiones, del VD entre ciclistas y corredores (tabla 14).

#### 4.3.3.2.- Función sistólica de VD

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros que miden función sistólica de VD entre ciclistas y corredores (tabla 14).

## RESULTADOS

Tabla 14: Variables de dimensión, y función de VD medidas por ecocardiografía en ciclistas y corredores.

	Ciclistas (n=29)	Corredores (n=24)	p
<b>TSVD prox (mm)</b>	30,5+/-4,3	30,6+/-3	NS
<b>VD basal (mm)</b>	39,6+/-4,7	38,5+/-3,8	NS
<b>TAPSE (cm)</b>	27,9+/-4,6	26,8+/-3,8	NS
<b>S´ VD (cm/s)</b>	14,8+/-2,4	14,4+/-2	NS

### 4.4.- BIOMARCADORES: troponina I, NT-proBNP y PICP

#### 4.4.1.- Comparación entre grupo control y grupo de deportistas

No se observaron diferencias significativas en los valores de NT-proBNP, troponina I y PICP entre el grupo control y deportistas (tabla 15).

Todos los valores de NT-proBNP se encontraron por debajo del límite de referencia superior de 125 pg/ml excepto 2 sujetos en el grupo control con valores de 139.8 y 148.8 pg/ml y un sujeto en el grupo de deportistas con 184.5 pg/ml

Todos los valores de troponina I se encontraron dentro del rango normal ( $\leq$  0,04 ng/ml).

Todos los valores de PICP se encontraron por debajo del límite de referencia superior de 163 ng/ml, excepto un sujeto en el grupo de deportistas con un valor de 166,9 ng/ml.

## RESULTADOS

Tabla 15: Valores de biomarcadores en el grupo control y grupo de deportistas (entre paréntesis figura el rango de las variables).

	Control (n=18)	Deportistas (n=53)	p
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	50+/-42,3 (5,7-148)	43,6+/-35 (5-184)	NS
<b>TroponinaI (ng/ml)</b>	0,01+/-0,01 (0,002-0,043)	0,009+/-0,008 (0,001-0,045)	NS
<b>PICP (ng/ml)</b>	79+/-18 (42,1-118,5)	89,2+/-23,9 (52-166,9)	NS

### 4.4.2.- Comparación entre grupo control, grupo de deportistas A y grupo de deportistas B

No se encontraron diferencias en los valores NT-proBNP, troponina I y PICP entre el grupo de deportistas A y deportistas B (tabla 16).

Se observó una tendencia a valores mayores de PICP en los deportistas frente a los sedentarios y en los deportistas del grupo B frente a los del grupo A, a pesar de que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 16: Valores de biomarcadores en el grupo control, grupo de deportistas A y grupo de deportistas B (los valores de la p se refieren a la comparación entre el grupo de deportistas A y B).

	Control (n=18)	Deportistas A (n=53)	Deportistas B (n=11)	p
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	50+/-42,3	47,3+/-36,9	29,8+/-22,7	NS
<b>TroponinaI (ng/ml)</b>	0,01+/-0,01	0,01+/-0,009	0,007+/-0,004	NS
<b>PICP (ng/ml)</b>	79+/-18	87,4+/-21,1	96,1+/-33	NS

#### 4.4.3.- Comparación entre grupo de ciclistas y grupo de corredores

Al comparar el grupo de ciclistas con el de corredores se encontraron mayores valores de PICP en los corredores (97,6+/-29,7 vs 82,3+/-15,1; p=0.029) sin diferencias significativas en el resto de biomarcadores (NT-proBNP y troponina I). Tampoco hubo diferencias significativas en los valores de fosfatasa alcalina (tabla 17).

Tabla 17: Valores de biomarcadores y fosfatasa alcalina (FA) en ciclistas y corredores.

	Ciclistas (n=29)	Corredores (n=24)	p
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	50,3+/-38,3	35,6+/-29,4	NS
<b>TroponinaI (ng/ml)</b>	0,008+/-0,005	0,01+/-0,009	NS
<b>PICP (ng/ml)</b>	82,3+/-15,1	97,6+/-29,7	0.029
<b>FA (U/L)</b>	57,3+/-14	68,1+/-20,2	NS

#### 4.4.4.- Correlación de biomarcadores con otras variables

Al correlacionar estos biomarcadores con las distintas variables antropométricas, ecocardiográficas y analíticas se encontró en el grupo de los deportistas una correlación negativa entre los valores de PICP y la onda E' (r= -,39; p=0.004) (figura 21) y una correlación positiva con la relación E/E' (r=.32; p=0.02) (figura 22). No se encontró relación del PICP con otros parámetros como la edad, la masa de VI, función sistólica de VI y VD, o NT-proBNP.

## RESULTADOS

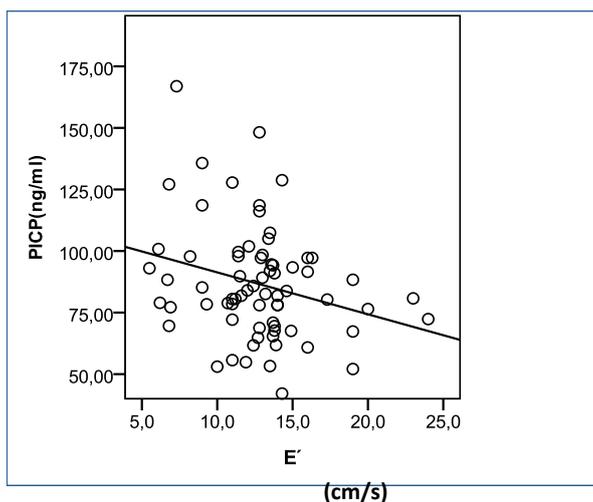


Figura 21. Relación entre el PICP y la onda E' en deportistas ( $r = -,39$ ;  $p = 0,004$ )

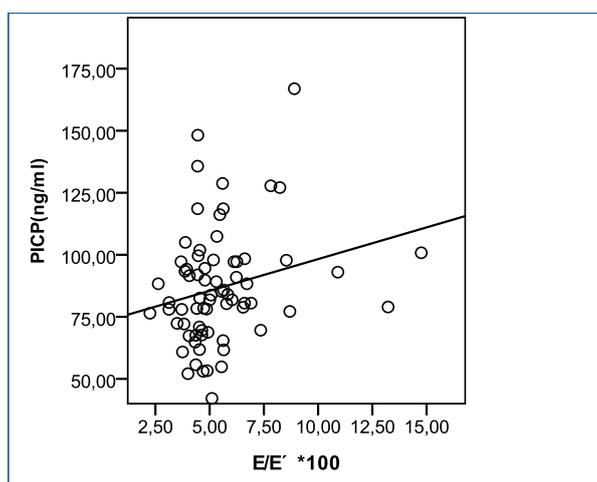


Figura 22. Relación entre el PICP y E/E' en deportistas ( $r = ,32$ ;  $p = 0,02$ )

### 4.5.- RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR CARDÍACA

#### 4.5.1.-Comparación entre grupo control y grupo de deportistas

Se realizaron 15 RMN cardíacas con inyección de gadolinio: 5 en controles y 10 en deportistas.

#### 4.5.1.1.- Volumen, masa y función de VI

Se encontraron mayores volúmenes indexados telediastólicos de VI (116,9 $\pm$ 16,8 vs 75,9 $\pm$ 9,3;  $p<0.001$ ) y telesistólicos de VI (48,7 $\pm$ 9,7 vs 30,6 $\pm$ 7,6;  $p=0.003$ ) en el grupo de deportistas con respecto a los controles (tabla 18) (figura 23 y 24).

En los deportistas se observó mayor masa de VI indexada que en los controles (83,1 $\pm$ 12,2 vs 60  $\pm$ 10;  $p=0.019$ ) (tabla 18).

No hubo diferencias significativas en la FE del VI ni en el índice cardíaco (IC) entre los 2 grupos (tabla 18).

#### 4.5.1.2.- Volumen y función de VD

Se encontraron mayores volúmenes indexados telediastólicos de VD (111,1 $\pm$ 16,3 vs 73 $\pm$ 5,4;  $p<0.001$ ) y telesistólicos de VD (41 $\pm$ 12,2 vs 27,9 $\pm$ 7,3;  $p=0.048$ ) en el grupo de deportistas con respecto a los controles (tabla 18) (figura 24).

No hubo diferencias significativas en la FE del VD entre los 2 grupos (tabla 18).

#### 4.5.1.3.- Volumen de AI

Los volúmenes de AI indexados fueron significativamente mayores en los deportistas con respecto a los controles (58  $\pm$ 14 vs 39 $\pm$ 14,  $p=0.026$ ) (figura 25). Se encontró una correlación alta y positiva con los volúmenes de AI indexados y los volúmenes de VI indexados ( $r=.754$ ;  $p=0.001$ ) y sin indexar ( $r=.77$ ;  $p=0.001$ ) de los deportistas (figuras 26 y 27).

RESULTADOS

Tabla 18: Valores de la RMN cardíaca en controles y deportistas

	Control (n=5)	Deportistas (n=10)	p
<b>IVTDVI (ml/m<sup>2</sup>)</b>	75,9+/-9,3	116,9+/-16,8	<0.001
<b>IVTSVI (ml/m<sup>2</sup>)</b>	30,6+/-7,6	48,7+/-9,7	0.003
<b>IVTDVD(ml/m<sup>2</sup>)</b>	73+/-5,4	111,1+/-16.3	<0.001
<b>IVTSVD (ml/m<sup>2</sup>)</b>	27,9+/-7,3	41+/-12,2	0.048
<b>Masa VI/sc</b>	60 +/-10	83,1+/-12,2	0.019
<b>AI (ml/m<sup>2</sup>)</b>	39+/-14	58+/-14	0.026
<b>FEVI (%)</b>	59+/-7	58+/-6	NS
<b>FEVD (%)</b>	61+/-9	63+/-8	NS
<b>IC (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	3+/-0,1	3,5+/-1	NS

## RESULTADOS

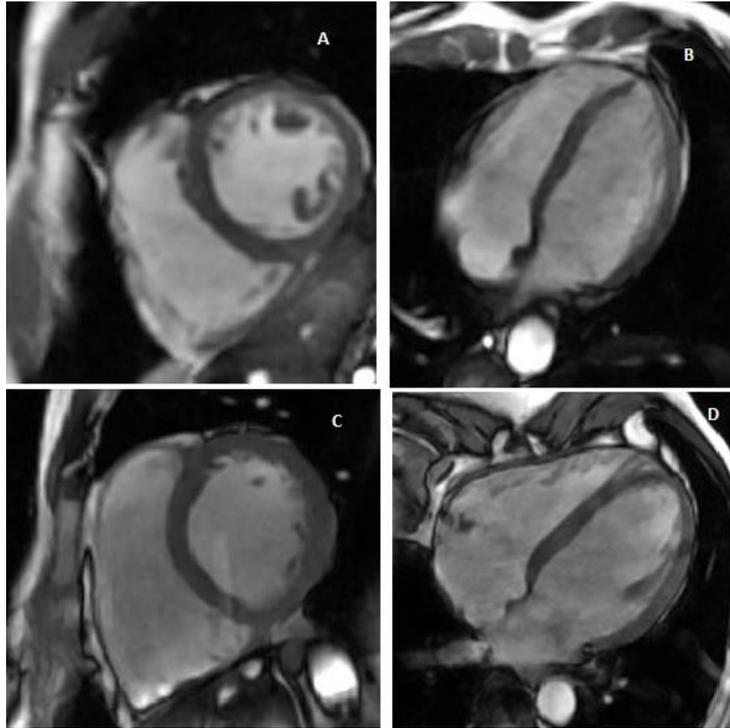


Figura 23. Imágenes de RMN cardíaca en eje corto y cuatro cámaras en telediástole de un sujeto sedentario (imágenes A y B) y de un deportista (C y D). Nótese el mayor tamaño de ambos ventrículos en el deportista con respecto al sedentario.

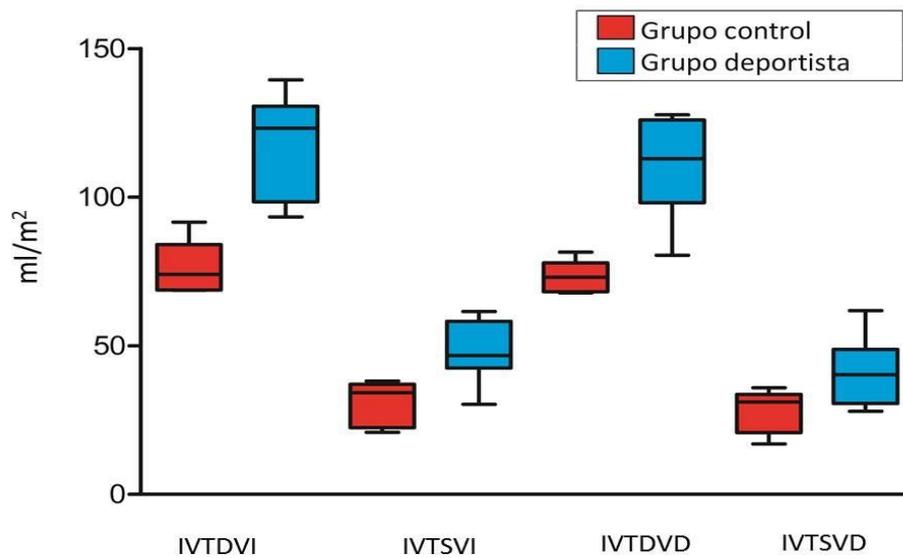


Figura 24: Volúmenes indexados telediastólicos y telesistólicos de VI (IVTDVI, IVTSVI) y VD (IVTDVD, IVTSVD) en grupo control y grupo de deportistas

## RESULTADOS

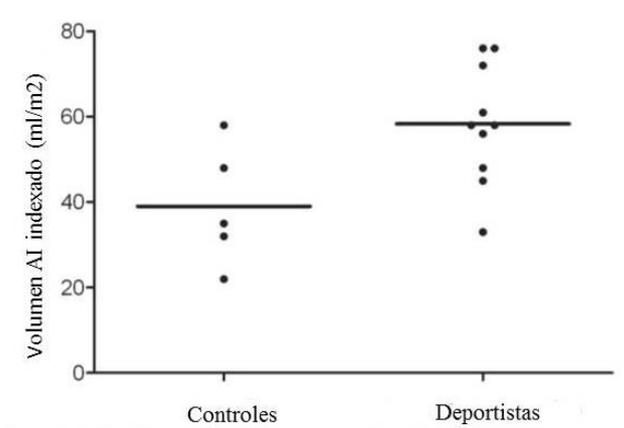
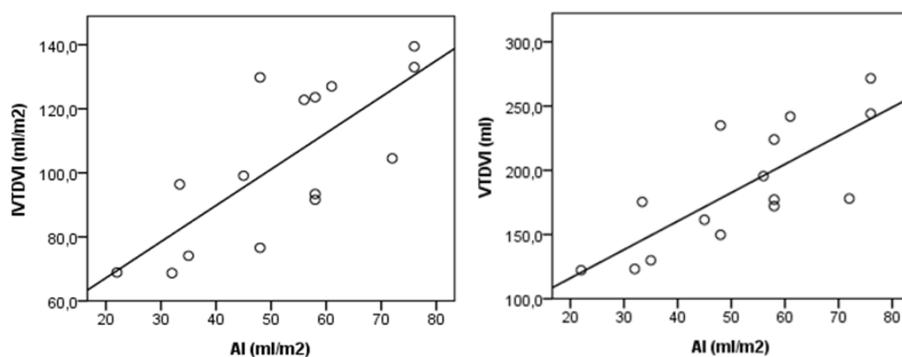


Figura 25. Volumen de AI indexado en grupo control y grupo de deportistas



Figuras 26 y 27. Relación entre el Volumen de AI indexado con el IVTDVI (gráfica izquierda) y con el VTDVI (gráfica derecha) en deportistas

### 4.5.2.-Comparación entre grupo de ciclistas y grupo de corredores

De las 10 RMN realizadas a deportistas 5 pertenecían al grupo de corredores y 5 al grupo de ciclistas.

#### 4.5.2.1.- Volumen, masa y función de VI

En los ciclistas se encontraron mayores volúmenes de VI indexados tele-diastólicos y telesistólicos que en los corredores (130,6+/-6,1 vs 103,2+/-11,7;  $p=0.008$  y 54,6+/-7,3 vs 42,8+/-8,7;  $p=0.032$  respectivamente).

## RESULTADOS

No hubo diferencias en la masa de VI, en la FE del VI ni en el índice cardíaco (tabla 19).

### 4.5.2.2.- Volumen y función de VD

En los ciclistas se encontraron mayores volúmenes de VD indexados tele-diastólicos y telesistólicos (125,1+/-2,9 vs 97,2+/-10,1; p=0.008 y 48,5+/-12,6 vs 33,7+/-6,6; p=0.032 respectivamente).

No hubo diferencias en función de VD (tabla 19).

### 4.5.2.3.- Volumen de AI

No se encontraron diferencias significativas en los volúmenes indexados de AI entre ciclistas y corredores.

Tabla 19: Valores de la RMN cardíaca en ciclistas y corredores.

	Ciclistas (n=5)	Corredores (n=5)	p
<b>IVTDVI (ml/m<sup>2</sup>)</b>	130,6+/-6,1	103,2+/-11,7	0.008
<b>IVTSVI (ml/m<sup>2</sup>)</b>	54,6+/-7,3	42,8+/-8,7	0.032
<b>IVTDVD (ml/m<sup>2</sup>)</b>	125,1+/-2,9	97,2+/-10,1	0.008
<b>IVTSVD (ml/m<sup>2</sup>)</b>	48,5+/-12,6	33,7+/-6,6	0.032
<b>Masa VI/sc</b>	82,0+/-14,6	86,1+/-11,7	NS
<b>AI (ml/m<sup>2</sup>)</b>	64+/-12	52+/-14	NS
<b>FEVI (%)</b>	58+/-7	58,+/-6	NS
<b>FEVD (%)</b>	61+/-9	65+/-6	NS
<b>IC (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	3,4+/-1	3,7+/-1,1	NS

#### 4.5.3.-Realce tardío con gadolinio

Se encontró realce tardío con gadolinio en 2 deportistas (figura 28) y ninguno en el grupo control. Ambos con aumento de la masa de VI tanto por ecocardiografía como por RMN (tabla 20) y ambos pertenecientes al grupo de deportistas A. Se describen con más detalle a continuación:

- Caso 1 de realce tardío con gadolinio: corredor de 54 años, sin factores de riesgo cardiovascular ni antecedentes personales de interés. Con 13 años de actividad física de alta intensidad y con entrenamientos de 2 horas al día durante 6 días a la semana durante el último año. En el ECG destaca una bradicardia sinusal, bloqueo incompleto de rama derecha, bloqueo AV de primer grado y signos de hipertrofia de VI. Sin antecedentes de palpitaciones o arritmias. En la ecocardiografía se objetiva un VI no dilatado, con hipertrofia de VI moderada con SIV de 13mm, masa de VI indexada de 139 g/m<sup>2</sup>, FEVI del 70%, función diastólica normal y un VD ligeramente dilatado (diámetro de TSVD proximal 33mm, diámetro basal 43mm) con parámetros de función sistólica dentro de la normalidad (TAPSE 20 mm, onda S'15 cm/s). En la RMN se objetivan volúmenes indexados de VI y VD normales, función biventricular normal, hipertrofia de VI con una masa indexada de 96,8 g/m<sup>2</sup> y dilatación moderada de aurícula izquierda. Tras la inyección de gadolinio se constató pequeño foco de captación anómala de gadolinio, intramiocárdico, en pared lateral de VI, de 1,23 gramos. Los valores de NT-proBNP, troponina I y PICP fueron normales.
- Caso 2 de realce tardío con gadolinio: ciclista de 45 años, sin factores de riesgo cardiovascular ni antecedentes personales de interés. Con 15 años de actividad física, con un entrenamiento medio de 2 horas y media al día, 4 días a la semana en el último año. En el ECG destaca bradicardia sinusal (43 lpm) y signos de hipertrofia de VI. Sin antecedentes de palpitaciones o arritmias. En la ecocardiografía se objetiva un VI levemente dilatado (56mm), hipertrofia moderada-severa (SIV 15mm), masa de VI indexada

## RESULTADOS

de 176 g/m<sup>2</sup>, FEVI 73%, función diastólica normal, VD ligeramente dilatado (diámetro de TSVD proximal 37 mm, diámetro basal 45 mm) con valores de función sistólica dentro de la normalidad (TAPSE 31 mm, onda S'16 cm/s). En la RMN se objetiva VI ligera-moderadamente dilatado (IVTDVI 123 ml/m<sup>2</sup>), VD ligeramente dilatado (IVTDVI 127 ml/m<sup>2</sup>), AI ligeramente dilatada (58 ml/m<sup>2</sup>), FEVI levemente disminuída (51.1%), FEVD normal, hipertrofia de VI con una masa indexada de 92g/m<sup>2</sup>. En la secuencia T1 con inyección de gadolinio se aprecia pequeño foco de captación intramiocárdica en el segmento basal de pared inferolateral de VI, de 0,8 gramos. Los valores de NT-proBNP, troponina I y PICP fueron normales.

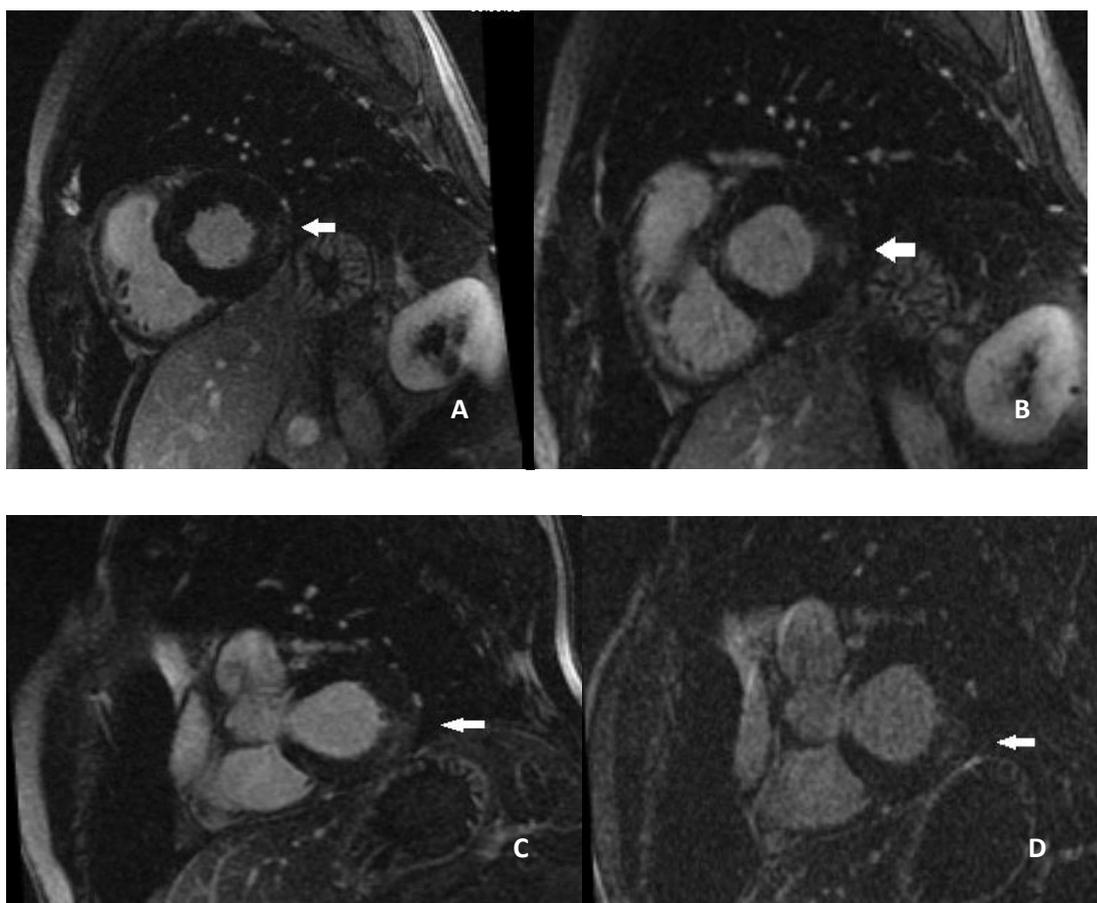


Figura 28. Imágenes de RMN con realce tardío de gadolinio (la flecha blanca indica la zona del realce). Caso 1 (imágenes A y B) y caso 2 (imágenes C y D).

Tabla 20: casos con fibrosis miocárdica en la RMN cardíaca

	Edad	Deporte	Localización del realce	Masa del realce (gr)	Masa VI/sc (gr/m2)
<b>Caso 1</b>	54	corredor	Intramiocárdico pared lateral VI	1.23	96
<b>Caso 2</b>	45	ciclista	Intramiocárdico pared inferolateral VI	0.8	92

A pesar de que el patrón de realce tardío no sugería un origen isquémico, se realizaron en ambos sujetos pruebas de detección de isquemia miocárdica (ecocardiogramas de esfuerzo) que fueron negativas.

#### 4.6.- ECG

El hallazgo más frecuente en el ECG de los deportistas fue la bradicardia sinusal significativa (FC <50 lpm) (0% en controles vs 28 % en deportistas).

El 26% de los deportistas tenían signos electrocardiográficos de hipertrofia de VI (figura 29) frente a ningún control.

Otros hallazgos encontrados en el ECG de los deportistas y no en los controles fueron: bloqueo incompleto de rama derecha (BIRD) en el 5%, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV 1er grado) en el 3% (figura 30), signos de repolarización precoz en el 3% y patrón “Brugada like” en el 3% (tabla 21).

## RESULTADOS

Tabla 21: Hallazgos del ECG. Resultados expresados como valor absoluto y porcentaje entre paréntesis

Hallazgos del ECG	Control (n=18)	Deportistas (n=53)
<b>FC&lt;50 lpm</b>	0	15 (28%)
<b>HVI</b>	0	14 (26%)
<b>BIRD</b>	0	3 (5%)
<b>Repolarización precoz</b>	0	2 (3%)
<b>BAV 1er grado</b>	0	2 (3%)
<b>Patrón “Brugada like”</b>	0	2 (3%)

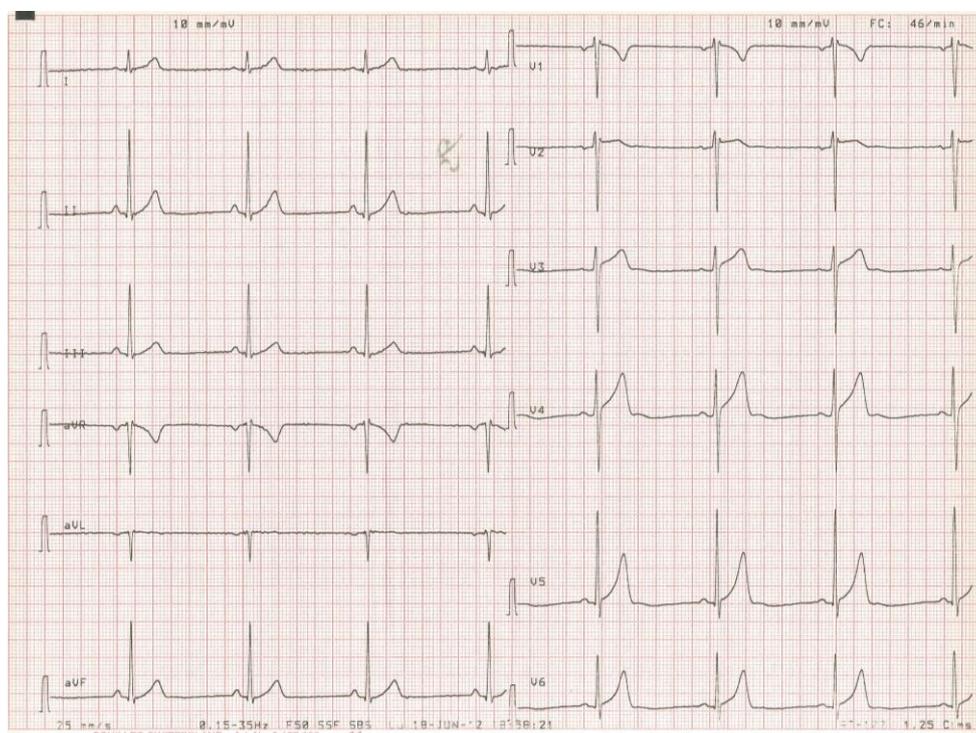


Figura 29. ECG de deportista con bloqueo incompleto de rama derecha y criterios de voltaje de HVI

## RESULTADOS

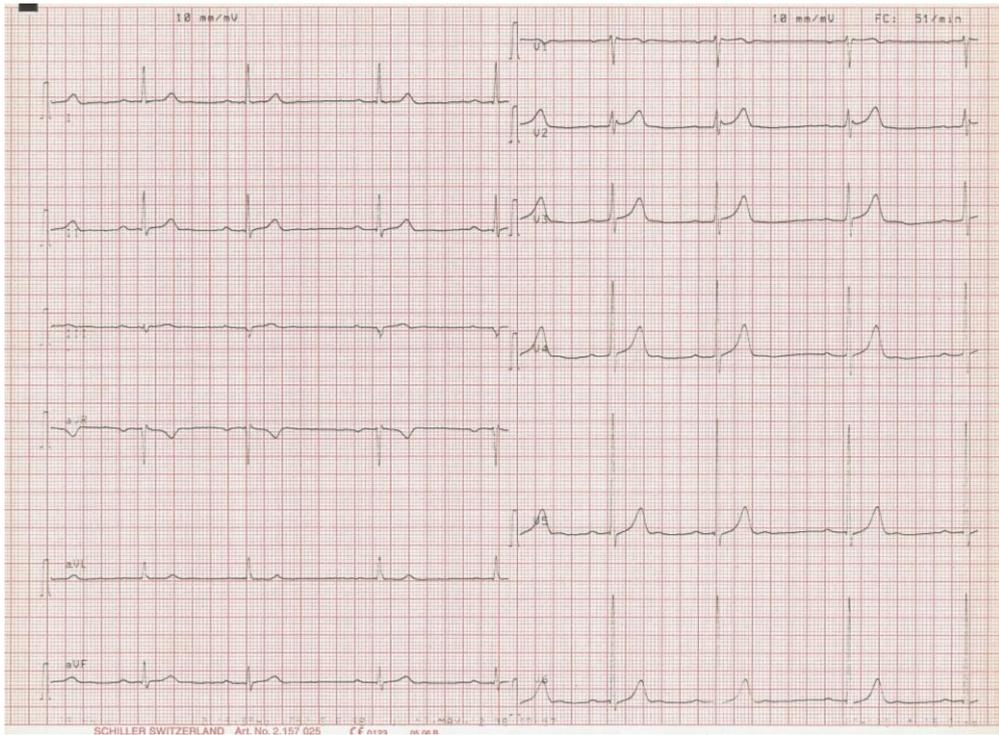


Figura 30. ECG de deportista con bradicardia sinusal y bloqueo auriculoventricular de primer grado.



## **5.- DISCUSIÓN**



## 5.1.- REMODELADO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN DEPORTISTAS VETERANOS

El entrenamiento de resistencia crónico, como el que realizan los ciclistas y los corredores de larga distancia, induce a largo plazo una serie de adaptaciones en el corazón que incluyen: aumento de las dimensiones y volúmenes de VI y VD, aumento del espesor de la pared de VI y aumento de la masa de VI. En la población general estas alteraciones se relacionan con un peor pronóstico cardiológico. Sin embargo, estas alteraciones estructurales acompañadas con una fracción de eyección de VI conservada se consideran los hallazgos típicos del llamado “corazón de atleta”. En ocasiones es difícil diferenciar el corazón de atleta de una incipiente miocardiopatía hipertrófica, diferenciación muy importante por las implicaciones clínicas que conlleva ya que la mayor parte de las muertes súbitas de los deportistas son debidas a una miocardiopatía hipertrófica. Según el último consenso de expertos de la Sociedad Europea de imagen cardiovascular (104) la ecocardiografía es la prueba de primera línea para diferenciar el corazón de atleta de la miocardiopatía hipertrófica y establece los siguientes parámetros:

- Los diámetros telediastólicos de VI en los deportistas no suelen ser mayores de 60 mm. En nuestro estudio todos los deportistas tenían DTDVI < 60mm, siendo el máximo valor de DTDVI de 58 mm.

- La hipertrofia de VI afecta a todos los segmentos y no suele ser > de 12 mm. El 76% de nuestros deportistas tenían SIV < 12mm, siendo el mayor grosor de SIV de 15mm (media y desviación estándar: 11,1+/-1,5, rango: 8-15mm).

- La función sistólica está conservada, como ocurría en todos nuestros deportistas.

- La función diastólica con frecuencia se encuentra en valores “supranormales” con una relación E/A >2, onda E´ alta y relación E/E´ baja (9). Se sabe que con la edad se asocia una alteración de la función diastólica leve debido a una alteración de la relajación que se traduce en un descenso de la relación E/A

$<0,8$ , aumento del TD  $>200$  msec y descenso de la  $E' < 8$  cm/s (100, 105). Si esta disfunción diastólica puede ser compensada por años de entrenamiento en los deportistas veteranos ha sido objeto de debate. Varios estudios demuestran mayores velocidades de onda E en deportistas veteranos en comparación con controles de similar edad, hallazgo de dudoso significado dada la gran influencia de la precarga en los flujos de llenado mitral. Pero también se han encontrado valores de doppler tisular mayores en deportistas veteranos, éstos como se sabe menos influenciados por la precarga apoyando la teoría de que el ejercicio mantenido durante años puede compensar la disfunción diastólica propia de la edad (106, 107). En nuestro deportistas se encontraron velocidades de la onda  $E'$  significativamente mayores que en los sedentarios ( $13,2 \pm 3,8$  vs  $11,1 \pm 2,5$ ;  $p=0.036$ ) y una tendencia a mayores valores de la relación E/A ( $1,3 \pm 0,4$  vs  $1,1 \pm 0,2$ ) y menores valores de E/ $E'$  ( $5,3 \pm 2,1$  vs  $6 \pm 2,3$ ) aunque sin llegar a ser significativos. Todo ello apunta a una tendencia en nuestros deportistas a compensar la disfunción diastólica propia de la edad.

El 56% de nuestros deportistas tenían un masa de VI indexada por encima de la normalidad ( $> 115$  gr/m<sup>2</sup>). La hipertrofia del “corazón de atleta” se caracteriza por ser excéntrica (relación balanceada entre la hipertrofia miocárdica y la dilatación ventricular) con unos grosores de pared de VI menores de 15 mm acompañados de una dilatación de la cavidad del VI menor de 60 mm (108). En nuestro estudio existe una correlación positiva entre el diámetro telediastólico del VI y la masa de VI indexada, confirmando esta relación balanceada. Además, los niveles de NT-proBNP se encuentran dentro del rango normal en todos los deportistas, lo que pone de relieve la etiología benigna del agrandamiento cardíaco en nuestra cohorte, además de la correlación positiva entre DTDVI y la masa de VI. Tampoco hubo diferencias en la función diastólica entre los deportistas con masa de VI aumentada y los deportistas con masa de VI normal lo que apoya el carácter fisiológico de la hipertrofia del corazón de atleta a diferencia de la hipertrofia presente en otras cardiopatías.

Múltiples estudios han puesto de manifiesto que el ejercicio intenso de resistencia se asocia a una depresión transitoria en la función sistólica y diastólica del VI y una elevación de los biomarcadores cardíacos (troponina y péptido natriurético atrial) (68, 69, 71, 72, 109, 110, 111). Lo que todavía no está claro es si estos episodios de ejercicio intenso repetidos en el tiempo y durante muchos años pueden inducir cambios patológicos e irreversibles en el corazón como la fibrosis miocárdica. Varios estudios han analizado la presencia de fibrosis miocárdica en deportistas de resistencia:

- Breuckmann et al (18) compararon 102 maratonianos mayores de 50 años con 102 controles encontrando fibrosis en la RMN en el 12% de los corredores frente al 4% de los controles. De los 12 realces tardíos en deportistas, 5 (el 42%) eran debidos a enfermedad coronaria subyacente (realce subendocárdico o transmural). Esta mayor presencia de enfermedad coronaria puede estar influenciada por incluir corredores con factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, dislipemia y el tabaquismo (solo se excluyeron a diabéticos). En nuestro estudio excluimos a los sujetos con algún factor de riesgo cardiovascular.
- Estos resultados fueron confirmados recientemente por un estudio más pequeño por Wilson et al (19) quien observó realce tardío en 6 de las 12 atletas de élite veteranos ( $57 \pm 6$  años), pero no en 17 atletas jóvenes ( $31 \pm 5$  años). Aunque el patrón de realce tardío fue descrito como no coronario en 5 de estos 6 atletas de mayor edad, no se confirmó con ninguna prueba de detección de isquemia miocárdica.
- Mohlenckap et al (22) demostraron fibrosis miocárdica en el 12% de corredores mayores de 50 años siendo el patrón en el 42% compatible con isquemia coronaria. Al igual que en el estudio de Breuckmann et al solo se excluyeron a diabéticos y a sujetos con enfermedad cardiovascular conocida.
- Karlstedt et al (20) estudiaron a 25 corredores de maratón mayores de 50 años excluyendo a los sujetos con cualquier factor de riesgo cardiovascu-

lar y encontrando tan sólo 2 sujetos con realce tardío subendocárdico (patrón coronario) comprobando posteriormente la existencia de enfermedad coronaria con TAC en estos 2 sujetos.

- La Gerche et al (21) estudiaron a 40 deportistas menores de 50 años encontrando realce tardío en el 13%, en todos ellos en el septo interventricular y relacionado con más años de entrenamiento y mayor remodelado de VD sugiriendo que el ejercicio repetitivo de resistencia puede conducir a mayores cambios en el VD incluyendo fibrosis miocárdica.
- Franzen et al (108) no encontraron fibrosis en las RMN de 20 triatletas de  $38.7 \pm 6.2$  años y 20 maratonianos de  $44.1 \pm 7.9$  años.
- Varios estudios previos (48, 70, 112, 113) han evaluado a deportistas jóvenes (< 50 años) tras la realización de un evento de resistencia demostrando la ausencia de realce tardío en la RM, apoyando la hipótesis de que los aumentos de biomarcadores (troponina y péptido natriurético atrial) y los cambios ecocardiográficos tras el ejercicio no son debidos a una verdadera necrosis miocárdica.

En resumen, podemos confirmar que la evidencia actual apunta a una mayor aunque poco frecuente presencia de fibrosis en deportistas veteranos con respecto a sedentarios de la misma edad y a deportistas jóvenes y que esta fibrosis está relacionada en gran parte con cardiopatía isquémica subyacente, hallazgos compatibles con una mayor incidencia de cardiopatía isquémica en mayores de 50 años en la población general.

Nuestro estudio aporta como novedad el análisis de fibrosis miocárdica mediante 2 técnicas: el realce tardío con gadolinio en 15 sujetos y la determinación de marcadores de la síntesis del colágeno (PICP) en los 71 sujetos participantes (desarrollada en el apartado 5.4).

Se encontraron tan sólo 2 deportistas con mínimo realce tardío intramio-cárdico (patrón no coronario) con prueba de inducción de isquemia negativa (ecocardiografía de estrés) por lo que parece probable que este realce no se deba

a isquemia miocárdica. No hubo realce tardío en la RMN de ninguno de los 5 controles. Aunque haya un mayor predominio de realce tardío en las RMN realizadas a deportistas en comparación con las realizadas a los controles, dado el pequeño tamaño de la muestra y el pequeño tamaño de la fibrosis no podemos confirmar que esta fibrosis sea debido a daño miocárdico producido por el ejercicio de resistencia repetido en atletas veteranos. Además hasta la fecha, no se ha demostrado una asociación directa entre la presencia de fibrosis en la RMN en deportistas y arritmias (114) con lo que estos hallazgos deben de ser valorados con precaución.

La ausencia de realce tardío con patrón coronario en nuestro estudio se puede deber a una mayor selección de la muestra, excluyendo no solo a diabéticos y sujetos con enfermedad cardiovascular conocida sino también a hipertensos, dislipémicos con tratamiento y fumadores o exfumadores a diferencia de otros estudios donde tan sólo excluyen a diabéticos y sujetos con enfermedad cardiovascular conocida.

### **5.2. – REMODELADO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA EN DEPORTISTAS VETERANOS.**

Al igual que en el reciente meta análisis de Iskandar et al (41) encontramos mayores volúmenes de AI en los deportistas en comparación con los controles (58 +/-14 vs 39+/-14, p=0.026) (figura 25).

## DISCUSIÓN

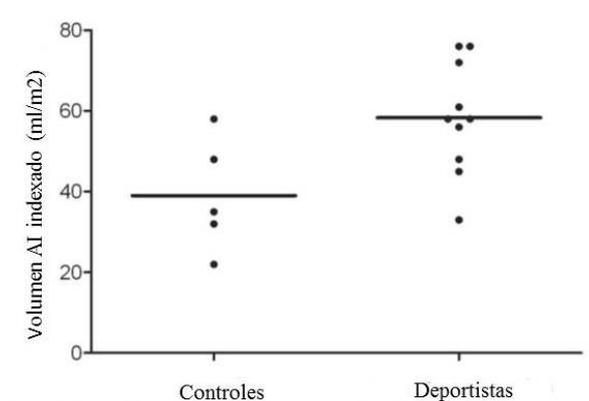


Figura 25. Volumen de AI indexado en grupo control y grupo de deportistas

En éste meta análisis sólo nueve de los 54 estudios incluidos reportaron valores de volumen de AI indexados para la superficie corporal y todos ellos fueron medidos con ecocardiografía. Se sabe que la ecocardiografía infraestima estos volúmenes en comparación con la RMN que se ha considerado el patrón oro para la medida del volumen de la AI, método utilizado en nuestro estudio. Todos los estudios que analizan el tamaño de la AI en deportistas se han realizado en atletas jóvenes hasta la fecha. Nuestro estudio aporta información sobre el tamaño de la AI en atletas veteranos.

A pesar de que la muestra es pequeña (5 controles y 10 deportistas) se ha utilizado la técnica de referencia actual para la medida de la AI, la RMN cardíaca, técnica menos accesible que la ecocardiografía pero más precisa.

En nuestros deportistas veteranos se encontraron dimensiones de la AI mayores que en los deportistas jóvenes de estudios previos (41), probablemente debido a la combinación del efecto del ejercicio intenso realizado durante años y al efecto de los cambios fisiológicos asociados a la edad.

Nuestros resultados coinciden con los de estudios previos (41,115) confirmando que la práctica de deporte de resistencia aumenta el volumen de la AI, pero a diferencia de otros estudios, en nuestros deportistas no se asoció con una

mayor frecuencia de fibrilación auricular (40), de hecho ninguno de los deportistas tenían antecedentes ni datos sugerentes de haber padecido algún episodio de fibrilación auricular. Este hecho junto con la mejora de parámetros diastólicos y ausencia de disfunción sistólica ventricular apoya el carácter benigno de esta dilatación de AI; a diferencia de la dilatación presente en otras patologías consecuencia de la disfunción diastólica y/o regurgitación mitral como ocurre en la miocardiopatía dilatada y miocardiopatía hipertrófica (116) o del aumento de la postcarga como ocurre en la cardiopatía hipertensiva (117).

Además el volumen de la AI se relacionó con el volumen del VI indexado y sin indexar de forma similar al estudio de Pellicia et al (115), lo que sugiere que la AI experimenta un remodelado de forma paralela al VI pudiendo representar la adaptación global del corazón al aumento de la precarga asociado al entrenamiento de resistencia intenso y crónico.

### **5.3.- REMODELADO DEL VENTRICULO DERECHO EN DEPORTISTAS VETERANOS**

La sobrecarga hemodinámica que ejerce el ejercicio de resistencia a largo plazo sobre el corazón implica a ambos ventrículos, aunque en la literatura existen muchos más estudios sobre el VI y su adaptación al ejercicio siendo escasos los que estudian la adaptación del VD (43).

En los últimos años ha aumentado la evidencia de la existencia de una mayor disfunción sistólica transitoria del VD en comparación con el VI tras la realización de un ejercicio intenso y prolongado. Esta disfunción se asocia en ocasiones a un aumento de troponinas y péptido natriurético atrial y a la intensidad del ejercicio realizado (21). Nuestro estudio evidencia que a pesar de estas alteraciones tras el ejercicio, en reposo, la función sistólica del VD en los deportistas es normal e incluso con valores mayores que en los controles (118) (figura 19).

## DISCUSIÓN

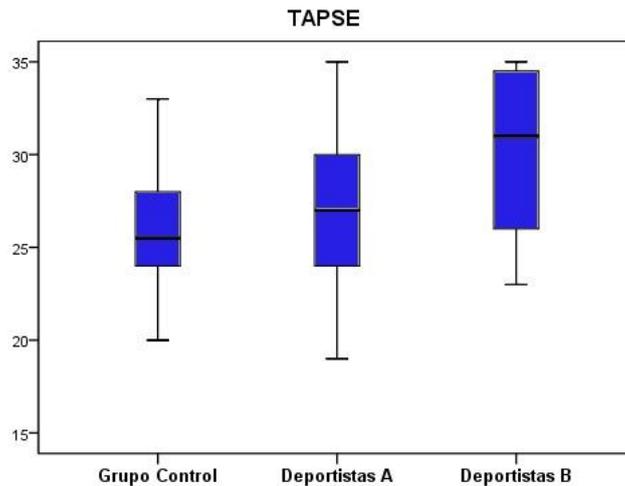


Figura 19. TAPSE en el grupo control, grupo de deportistas A y grupo de deportistas B

En varios estudios previos se han reportado mayores dimensiones del VD medido por ecocardiografía o RMN cardíaca en deportistas jóvenes frente a controles (43, 47, 46, 119) pero hasta donde nosotros sabemos, no se había estudiado el remodelado del VD en deportistas veteranos. Hemos encontrado resultados acordes con los existentes en deportistas jóvenes: mayores diámetros ecocardiográficos del VD (tanto a nivel de tracto de salida como en los diámetros basales) con parámetros de función sistólica similares en ambos grupos o incluso alguno mayor en los deportistas, como el TAPSE, y aumento de volúmenes de VD medidos por RMN en los deportistas sin diferencias en la fracción de eyección de VD.

Observamos que esta dilatación de ventrículo derecho parece estar relacionada con la intensidad del entrenamiento físico ya que el grupo de deportistas de más alto rendimiento (grupo B) tienen mayores dimensiones de ventrículo derecho con respecto al resto de deportistas menos entrenados y al grupo control (figura 20). Esta relación no fue demostrada con las dimensiones del VI apuntando a un mayor remodelado del VD con respecto al VI en los deportistas veteranos de mayor rendimiento.

## DISCUSIÓN

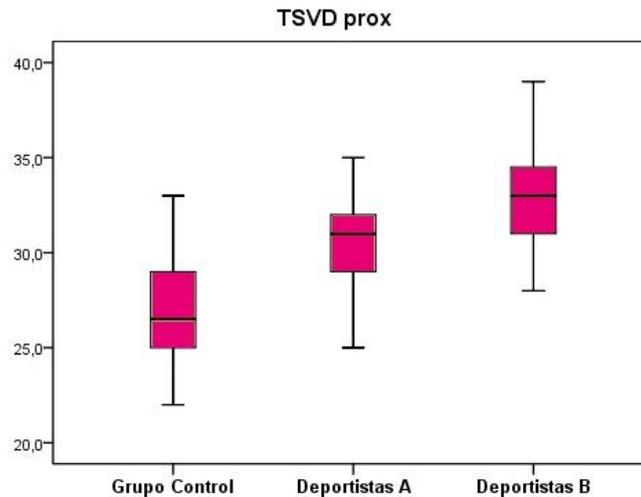


Figura 20. Dimensión del VD a nivel de TSVD prox en el grupo control, grupo de deportistas A y grupo de deportistas B.

Esta dilatación de VD imita a otras situaciones patológicas como la displasia arritmogénica del VD con un riesgo aumentado de muerte súbita por arritmias ventriculares. Otros parámetros como el estudio de la función sistólica del VD por ecocardiografía y RMN y la presencia de fibrosis del VD en la RMN son de ayuda para distinguir estas dos entidades (120).

La Gerche et al encontraron presencia de realce tardío con gadolinio en el septo interventricular en 5 de los 39 atletas a los que se les realizó RMN, relacionada con la intensidad de ejercicio y con menores valores de FEVD (21). En nuestro estudio no se evidenció fibrosis miocárdica en el septo interventricular en ninguno de los sujetos. Aunque no se realizaron estudios más exhaustivos encaminados a la detección de arritmias tales como Holter, prueba de esfuerzo o estudio electrofisiológico, en la historia clínica y en el ECG de todos los sujetos no se constató ningún antecedente de evento arrítmico. La evidencia actual apunta a que sólo un pequeño número de atletas podría estar en riesgo de desarrollar daño cardíaco similar a la DAVD, por lo que se necesitan mayores estudios de deportistas con análisis bioquímicos, estudios de imagen cardíaca y estudios genéticos

para poder establecer el grado de influencia de aspectos genéticos y ambientales como el ejercicio u otros factores adicionales.

Nuestros resultados apuntan a un mayor remodelado del VD con respecto al VI en atletas veteranos relacionado con la intensidad del ejercicio realizado durante años traducido en un aumento de los diámetros del VD sin alteración de los parámetros de función sistólica y sin aumento de biomarcadores de daño miocárdico, apuntando todo ello a un carácter “benigno” del remodelado en nuestros deportistas. Además este remodelado no se relaciona con la presencia de fibrosis en la RMN en el VD, aunque hay que tener en cuenta la limitación de la RMN para discernir realce tardío con gadolinio en la pared libre del VD debido a su delgada pared (120). Se ha especulado que la fibrosis presente en los deportistas es de bajo grado y difusa con lo que podría ser infradetectada por las actuales técnicas de RMN (21).

### **5.4.- PICP**

El PICP ha demostrado ser un buen marcador de la síntesis de colágeno miocárdico en diversas patologías como en la miocardiopatía hipertensiva (37, 82) así como un potente predictor en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca diastólica (87, 121). Se ha demostrado correlación entre el PICP y la cantidad de fibrosis en muestras de biopsia endomiocárdica de sujetos hipertensos (86) y de sujetos con miocardiopatía dilatada idiopática (84) así como con la masa de VI y la disfunción diastólica en la cardiopatía hipertensiva (33, 122, 123).

En portadores de mutaciones de proteínas del sarcómero patogénicas que todavía no han desarrollado una miocardiopatía hipertrófica, se ha demostrado un aumento de niveles de PICP respecto a controles en ausencia de fibrosis en la RMN, demostrando un estado profibrótico que precede a la aparición de hipertrofia en el ecocardiograma y a la presencia de fibrosis visible en la RMN

(88). En consecuencia este biomarcador puede detectar cambios más sutiles en la composición del miocardio que no son detectados por la RMN.

Hasta la fecha, tan solo un estudio ha comparado valores de PICP entre deportistas veteranos y controles sedentarios: Lindsay et al (89) observaron mayores valores de este biomarcador en 45 atletas veteranos en comparación con 45 controles. En nuestro estudio a pesar de existir mayores valores de PICP en los deportistas frente a los sedentarios estas diferencias no alcanzaron nivel de significación. Los valores obtenidos en nuestro estudio fueron mucho menores que los obtenidos por Lindsay et al (medias de 259 ng/ml en deportistas y 166 ng/ml en controles frente a 89,2 ng/ml en deportistas y 79 ng/ml en controles en nuestro estudio), pudiendo contribuir a estas diferencias la falta de estandarización en la medida de estos péptidos.

Encontramos correlación de los valores de PICP con parámetros de doppler tisular en los deportistas (menores ondas E' y mayor relación E/E') (figuras 21 y 22). En cambio, no se halló correlación con la masa de VI, edad, función sistólica de VI y VD, ni con proBNP; esto sugiere que el PICP podría ser un marcador precoz de cierta disfunción diastólica en deportistas independiente de la masa de VI. Esta tendencia a la disfunción diastólica podría deberse a una disminución de la distensibilidad del VI por la presencia de fibrosis del VI de forma difusa, no detectada con las actuales técnicas de RMN por lo que el PICP podría ser un marcador precoz de fibrosis en esta población de deportistas veteranos. Son necesarios estudios más amplios para confirmar estos resultados y poder establecer el PICP como un marcador precoz de fibrosis miocárdica y disfunción diastólica en deportistas como ya se ha demostrado que ocurre en otras patologías como en la hipertensión arterial, donde la disfunción diastólica y el aumento del PICP aparecen antes del desarrollo de hipertrofia de VI (124). En un estudio previo Lindsay et al (125) ya demostraron que otro marcador del metabolismo del colágeno, el TIMP-1, estaba relacionado con parámetros de disfunción diastólica en sujetos hipertensos independientemente de la masa de VI.

## DISCUSIÓN

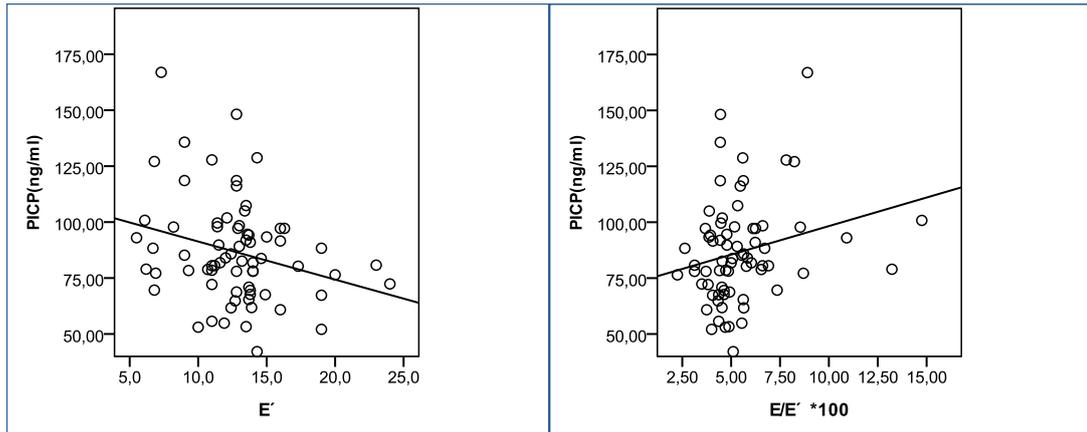


Figura 21y 22. Relación entre el PICP y la onda E' en deportistas ( $r = -.39$ ;  $p=0.004$ ). Relación entre el PICP y E/E' en deportistas ( $r=.32$ ;  $p=0.02$ )

El PICP puede estar aumentado en otras patologías no cardíacas que alteren el colágeno como en las enfermedades metabólicas del hueso, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática crónica, osteoartritis, artritis reumatoide y fibrosis pulmonar, por lo que todas estas patologías fueron criterios de exclusión para participar en el estudio. Además se analizaron los valores de fosfatasa alcalina específica del hueso en todos los sujetos para comprobar que los aumentos del PICP no eran debidos a un mayor metabolismo óseo comprobando la ausencia de relación entre el PICP y la fosfatasa alcalina ósea.

En los corredores se encontraron mayores valores de PICP que en los ciclistas al igual que menores velocidades en la onda E' y menor relación E'/A' lo que indica una mayor alteración diastólica, que de la misma forma que se ha razonado anteriormente, podría ser secundaria a una presencia de fibrosis miocárdica difusa de pequeña cuantía no detectada por RMN. Estas diferencias no pueden ser explicadas por la mayor edad de los corredores ya que al realizar un análisis de la variancia controlando la edad las diferencias en la onda E' se mantuvieron. Al no existir diferencias en los valores de fosfatasa alcalina entre los dos grupos, queda excluido el aumento del metabolismo óseo por tratarse de un deporte de mayor impacto como causa del aumento del PICP en corredores. Estas diferencias podrían ser explicadas por el grado de intensidad de estos dos tipos de deportes: los corredores realizan menos horas a la semana de actividad pero la

actividad que realizan es de una mayor intensidad, con mayores frecuencias cardíacas medias que los ciclistas, pudiendo ser esta mayor intensidad de ejercicio un mayor estímulo para la síntesis de colágeno miocárdico y en consecuencia mayores valores de PICP.

Son necesarias mayores investigaciones en deportistas veteranos y análisis de distintos tipos de deportes para poder establecer una relación entre el tipo de deporte y un mayor riesgo de desarrollo de fibrosis miocárdica.

A falta de mayores estudios, al PICP se postula como un prometedor marcador precoz de fibrosis miocárdica o estado profibrótico no asociado a hipertrofia ventricular y no detectable por técnicas de RMN.

### **5.5.-ALTERACIONES EN EL ECG DEL DEPORTISTA**

Existen una serie de cambios considerados como frecuentes en el ECG del deportista y relacionadas con la adaptación fisiológica del corazón al deporte, como son la bradicardia sinusal, el bloqueo AV de primer grado, bloqueo incompleto de rama derecha, repolarización precoz y criterios de voltaje aislados de hipertrofia de VI. Por otro lado existen otro grupo de alteraciones en el ECG que no se asocian de forma tan frecuente al ejercicio intenso y que su presencia debe ampliar el estudio cardiológico para descartar cardiopatías, sobretodo miocardiopatías y canalopatías como son: las ondas T negativas, ondas Q patológicas, signos de crecimiento de AI, desviación izquierda del eje QRS, desviación derecha del eje QRS, hipertrofia de VD, bloqueo completo de rama derecha o izquierda, intervalo QT prolongado, patrón “Brugada like”.

En nuestro grupo de deportistas todos los hallazgos del ECG se encontraron dentro del grupo 1 excepto en 2 sujetos que presentaban un patrón “Brugada like” o repolarización precoz derecha (figura 31). El hallazgo más frecuente fue la bradicardia sinusal seguida de criterios de voltaje aislados de HVI, repolariza-

ción precoz y BIRD en unas proporciones similares a estudios previos de deportistas (91, 93).

El mejor método para distinguir el síndrome de Brugada de un patrón “Brugada like” o repolarización precoz derecha en el deportista es el análisis de la ratio ST en el punto J/ST a 80 mseg del punto J de tal forma que en el corazón de atleta es  $\leq 1$  y en el síndrome de Brugada  $> 1$ . En los 2 deportistas de nuestro estudio la ratio ST en el punto J/ST a 80 mseg de punto J fue menor de 1 (figura 31) concluyendo que estos hallazgos son compatibles con el corazón de atleta y que en ausencia de síntomas y de antecedentes familiares estos deportistas no necesitan de mayores estudios cardiológicos tal y como indican las últimas publicaciones (98).

Estas alteraciones de la repolarización con ondas T negativas en al menos tres derivaciones ya fueron estudiadas en 2008 por Pelliccia et al (126): de una base de 12.550 atletas describieron 81 sujetos con ondas T negativas en al menos tres derivaciones, sin cardiopatía aparente, durante un seguimiento medio de  $9 \pm 7$  años el 33% presentó normalización o menor inversión de la onda T con el tiempo y en el 67 % restante permaneció sin cambios en el ECG. Ninguno de ellos desarrolló alteraciones estructurales o funcionales miocárdicas.

A pesar de encontrar dilatación de la AI en la RMN de los deportistas éstos hallazgos no se correspondieron con signos de dilatación de AI en el ECG apoyando la falta de sensibilidad del ECG en los deportistas para detectar crecimiento de la AI ya descrita en estudios previos (115).

## DISCUSIÓN

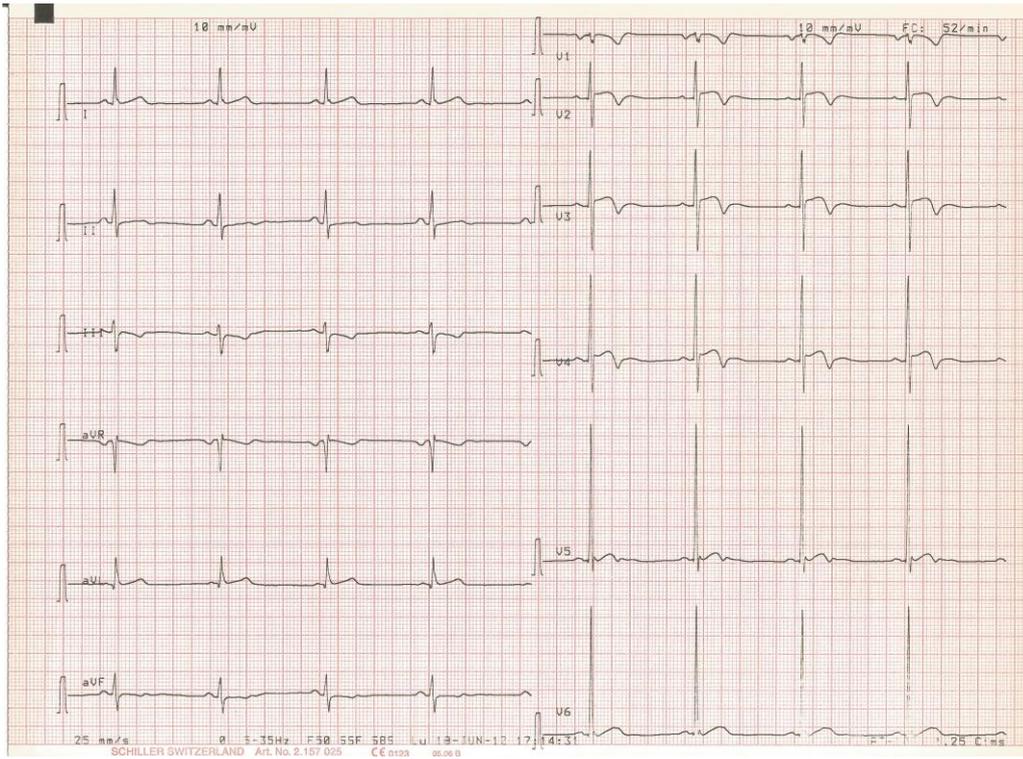


Figura 31. ECG de deportista con patrón de repolarización precoz derecha



## **6.- LIMITACIONES**



## LIMITACIONES

Al igual que muchos de los estudios de este tipo que involucran a deportistas veteranos, el número de estos sujetos es pequeño debido principalmente a que se trata de una población pequeña, única y muy seleccionada por lo que se podría ver limitado el poder estadístico para encontrar diferencias entre los grupos.

La RMN cardíaca se realizó en un pequeño número de sujetos debido a que se trata de una prueba menos accesible y con alto coste lo que unido a la falta de presupuesto limitó su realización en toda la muestra.

No se realizó estudio de Holter en los sujetos participantes para descartar la existencia de arritmias asintomáticas. Aunque la fibrilación auricular en los deportistas suele ser transitoria y asintomática con lo que suele ser difícil el llegar a diagnosticarla con un ECG o un holter de 24 horas.

En nuestra muestra hasta la fecha del estudio no se había constatado ninguna arritmia en ningún sujeto, se desconoce la incidencia de arritmias que estos sujetos tendrán a lo largo del tiempo y si se asociarán o no con alguna de las variables estudiadas por lo que sería interesante realizar estudios prospectivos en esta población.

No se realizaron análisis de strain y strain rate, utilizados en algún estudio y que aportan información sobre la contractilidad regional de la pared ventricular.

Solo se incluyeron deportistas masculinos, no podemos saber si estos resultados son extrapolables a las deportistas femeninas.



## **7.- CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1.- Los deportistas veteranos que han realizado durante años actividad física de larga duración y alta intensidad y siguen realizando este tipo de actividad deportiva, presentan un remodelado cardíaco caracterizado por un aumento de dimensiones del VI, AI y VD y un aumento de la masa del VI con respecto a controles de su misma edad; no obstante, este remodelado mantiene una relación balanceada entre la hipertrofia miocárdica y la dilatación ventricular izquierda.

2.- Aunque en algunos estudios se han observado alteraciones importantes de la función sistólica del VI y elevación de biomarcadores de daño cardíaco (troponina I y NT-proBNP) tras la realización de un ejercicio físico intenso y de larga duración, en nuestro estudio no encontramos alteraciones permanentes de la función sistólica del VI ni elevaciones de biomarcadores de daño cardíaco en deportistas veteranos.

3.- La práctica deportiva realizada durante años compensa la disfunción diastólica de VI propia de la edad.

4.- Los deportistas veteranos presentan dimensiones de AI mayores que los controles y los deportistas jóvenes de estudios previos, probablemente debido a la combinación del efecto del ejercicio intenso realizado durante años y al efecto de los cambios fisiológicos asociados a la edad. Esta dilatación de AI no se asoció con una mayor frecuencia de fibrilación auricular sintomática.

5.- El ejercicio físico intenso y de larga duración realizado durante muchos años, incluso a nivel profesional, no tiene consecuencias negativas sobre la función sistólica del VD lo que sugiere que la depresión de la función sistólica del VD objetivada tras la realización de un ejercicio de resistencia intenso es reversible.

6. - Los deportistas veteranos con un nivel deportivo superior presentan mayor dilatación de VD que los deportistas veteranos de menor nivel, diferencia

## CONCLUSIONES

que no se demostró con el tamaño del VI; esta diferencia apunta a un mayor remodelado del VD inducido por el ejercicio físico de alto nivel.

7.- El hallazgo de fibrosis con patrón no coronario en la RMN de 2 de los deportistas frente a la ausencia de la misma en los controles debe de analizarse con precaución, si el origen de esta fibrosis está relacionado con la edad, el ejercicio físico intenso, predisposición genética, enfermedad cardíaca subclínica o una combinación de todos los factores, está todavía por demostrar.

8.- Los deportistas veteranos que practican la carrera a pie presentan peores valores de función diastólica junto con mayores concentraciones de PICP con respecto a los ciclistas. Estas diferencias podrían ser explicadas por el diferente grado de intensidad de estos dos tipos de deportes: la mayor intensidad que conlleva la carrera a pie, pudiera ser un mayor estímulo para la síntesis de colágeno miocárdico y el consecuente inicio de disfunción diastólica.

9.- El marcador de síntesis de colágeno PICP podría postularse en un futuro a falta de más estudios, en un marcador de inicio de disfunción diastólica en los deportistas veteranos con independencia de la masa de VI y en un marcador precoz de inicio de fibrosis miocárdica difusa no detectada por las técnicas actuales de RMN cardíaca.

10.- Existen mayores alteraciones en el ECG de los deportistas veteranos en comparación con los controles, aunque la mayoría de las alteraciones encontradas son secundarias a la adaptación fisiológica del corazón al deporte.

## **8.-ABREVIATURAS**



## ABREVIATURAS

AD: Aurícula derecha

AI: aurícula izquierda

BAV: bloqueo auriculoventricular

BIRD: bloqueo incompleto de rama derecha

DE: desviación estándar

DTDVD: diámetro telediastólico de ventrículo derecho

DTDVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo

DTI: doppler tisular

DTSVD: diámetro telesistólico de ventrículo derecho

DTSVI: diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo

ECG: electrocardiograma

FA: fosfatasa alcalina ósea

FC: frecuencia cardíaca

FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HVI: hipertrofia ventricular izquierda

IC: índice cardíaco

IMC: índice de masa corporal

IVTDVD: volumen telediastólico de ventrículo derecho indexado

## ABREVIATURAS

IVTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo indexado

IVTSVD: volumen telesistólico de ventrículo derecho indexado

IVTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo indexado

LDL: lipoproteínas de baja densidad

Masa VI/sc: masa de ventrículo izquierdo indexada

NT-proBNP: propéptido natriurético tipo B N-terminal

PICP: Propéptidocarboxiterminal del procolágeno de tipo I

PPd: pared posterior de ventrículo izquierdo en diástole

PPs: pared posterior de ventrículo izquierdo en sístole

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SIVd: septo interventricular en diástole

SIVs: septo interventricular en sístole

TAD: tensión arterial diastólica

TAPSE: excursión sistólica del anillo tricuspídeo

TAS: tensión arterial sistólica

TD: tiempo de desaceleración de la onda E

TSVD prox: tracto de salida de ventrículo derecho proximal

VD: ventrículo derecho

VD basal: diámetro basal de ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

## ABREVIATURAS

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

FM: fibrosis miocárdica



## **9.- BIBLIOGRAFIA**



## BIBLIOGRAFÍA

1. O'Keefe JH, Vogel R, Lavie CJ, Cordain L. Achieving Hunter-gatherer Fitness in the 21st Century: Back to the Future. *Am J Med.* 2010;123(12):1082-6
2. Alpert JS. Exercise is just as important as your medication. *Am J Med.* 2014;127(10):897-8
3. O'Keefe JH, Patil HR, Lavie CJ, Magalski A, Vogel RA, McCullough PA. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clin Proc.* 2012 Jun;87(6):587-95
4. Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation.* 2010;122(12):1221-38
5. Haskell WL, Lee I, Patel RR. Physical Activity and Public Health: Updated Recommendation for Adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116(9):1081-93
6. Sarna S, Sahi T, Koskenvuo M, Kaprio J. Increased life expectancy of world class male athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1993 Feb;25(2):237-44
7. Henschen SE. Sport und Herzdilatation. *J Intern Med.* 1912;45(8):1
8. Pardaens K, Vanhaecke J, Fagard RH. Impact of age and gender on peak oxygen uptake in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(6):733-7
9. Utomi V, Oxborough D, Whyte GP, Somauroo J, Sharma S, Shave R, et al. Systematic review and meta-analysis of training mode, imaging modality and body size influences on the morphology and function of the male athlete's heart. *Heart.* 2013;99(23):1723-33
10. Brandao M, Wajngarten M. Left ventricular function during dynamic exercise in untrained and moderately trained subjects. *J Appl Physiol.* 1993;75(5):1989-95
11. B, Hermansen L. Cardiac output in athletes. *J Appl Physiol.* 1968;25(5):619-25
12. Ehsani AA, Hagberg JM, Hickson RC. Rapid changes in left ventricular dimensions and mass in response to physical conditioning and deconditioning. *Am J Cardiol.* 1978;42(1):52-6

13. Maron BJ, Pelliccia A, Spataro A, Granata M. Reduction in left ventricular wall thickness after deconditioning in highly trained Olympic athletes. *Br Heart J*. 1993;69(2):125-8
14. Naylor LH, Arnolda LF, Deague JA, Playford D, Maurogiovanni A, O'Driscoll G, et al. Reduced ventricular flow propagation velocity in elite athletes is augmented with the resumption of exercise training. *J Physiol*. 2005;563(3):957-63
15. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M, et al. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J*. 2008;29(1):71-8
16. Pelliccia A, Di Paolo FM, Maron BJ. The athlete's heart: remodeling, electrocardiogram and preparticipation screening. *Cardiol Rev*. 2002;10(2):85-90
17. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation*. 2002 Feb 26;105(8):944-9
18. Breuckmann F, Mohlenkamp S, Nassenstein K, Lehmann N, Ladd S, Schmermund A, et al. Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. *Radiology*. 2009;251(1):50-7
19. Wilson M, O'Hanlon R, Prasad S, Deighan A, MacMillan P, Oxborough D, et al. Diverse patterns of myocardial fibrosis in lifelong, veteran endurance athletes. *J Appl Physiol*. 2011;110(6):1622-6
20. Karlstedt E, Chelvanathan A, Da Silva M, Cleverley K, Kumar K, Bhullar N, et al. The impact of repeated marathon running on cardiovascular function in the aging population. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012; 14(1): 58
21. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, Inder WJ, Taylor AJ, Bogaert J, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2012;33(8):998-1006
22. Möhlenkamp S, Lehmann N, Breuckmann F, Bröcker-Preuss M, Nassenstein K, Halle M, et al. Running: the risk of coronary events : Prevalence and

- prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur Heart J.* 2008;29(15):1903-10
23. Redelmeier DA, Greenwald JA. Competing Risks of Mortality with Marathons: Retrospective Analysis. *BMJ.* 2007; 335(7633): 1275–7
24. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation.* 2006;114(15):1633-44
25. Ector J, Ganame J, van der Merwe N, Adriaenssens B, Pison L, Willems R, et al. Reduced right ventricular ejection fraction in endurance athletes presenting with ventricular arrhythmias: a quantitative angiographic assessment. *Eur Heart J.* 2007;28(3):345-53
26. Whyte GP, Sheppard M, George KP, Shave RE, Wilson M, Stephens N, et al. Arrhythmias and the athlete: mechanisms and clinical significance. *Eur Heart J.* 2007;28(11):1399-401
27. Mont L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace.* 2009 Jan;11(1):11-7
28. Whyte G, Sheppard M, George K, Shave R, Wilson M, Prasad S, O'Hanlon R, Sharma S. Post-mortem evidence of idiopathic left ventricular hypertrophy and idiopathic interstitial myocardial fibrosis: is exercise the cause? *Br J Sports Med.* 2008 Apr;42(4):304-5
29. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation.* 2011;123(1):13-22
30. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res.* 1993;27(3):341-8
31. López B, González A, Ravassa S, Beaumont J, Moreno MU, San José G, et al. The Present and Future: Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis. The Need for a Reappraisal. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(22):2449-56
32. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with

- reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002;105(21):2512-7
33. Lopez B, Gonzalez A, Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1645-54
  34. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):250-8
  35. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement in Clinical Outcomes for Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):370-7
  36. Díez J, Laviades C, Mayor G, Gil MJ, Monreal I. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension. Relation to cardiac alterations. *Circulation*. 1995;91(5):1450-6
  37. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the Pattern of Collagen Deposition May Contribute to the Deterioration of Systolic Function in Hypertensive Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):89-96
  38. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, et al. Guidelines and Standards: Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70
  39. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left Atrial Size. Physiologic Determinants and Clinical Applications. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(12):2357-63
  40. Sorokin AV. Atrial fibrillation in endurance-trained athletes. *Br J Sports Med*. 2011;45(3):185-8
  41. Iskandar A, Mujtaba MT, Thompson PD. Left Atrium Size in Elite Athletes. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(7):753-62

42. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011;91(1):265-325
43. D'Andrea A, Riegler L, Golia E, Cocchia R, Scarafile R, Salerno G, et al. Range of right heart measurements in top-level athletes: the training impact. *Int J Cardiol.* 2013;164(1):48-57.
44. DAWSON CA. Role of Pulmonary Vasomotion in Physiology of the Lung. *Physiol Rev.* 1984;64(2):544-616
45. Elliott AD, La Gerche A. The right ventricle following prolonged endurance exercise: are we overlooking the more important side of the heart? A meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2015;49(11):724-9
46. Pagourelias ED, Kouidi E, Efthimiadis GK, Deligiannis A, Geleris P, Vassilikos V. Right Atrial and Ventricular Adaptations to Training in Male Caucasian Athletes: An Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013 Nov;26(11):1344-52
47. Teske AJ, Prakken NH, De Boeck BW, Velthuis BK, Martens EP, Doevendans PA, et al. Echocardiographic tissue deformation imaging of right ventricular systolic function in endurance athletes. *Eur Heart J.* 2009;30(8):969-77
48. Mousavi N, Czarnecki A, Kumar K, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Han S, et al. Relation of Biomarkers and Cardiac Magnetic Resonance Imaging After Marathon Running. *Am J Cardiol.* 2009 ;103(10):1467-72
49. Claessen G, Claus P, Ghysels S, Vermeersch P, Dymarkowski S, La Gerche A, et al. Right Ventricular Fatigue Developing during Endurance Exercise: An Exercise Cardiac Magnetic Resonance Study. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(9):1717-26
50. La Gerche A, Roberts T, Claessen G. The response of the pulmonary circulation and right ventricle to exercise: exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodeling in endurance athletes. *Pulm Circ.* 2014;4(3):407-16

## BIBLIOGRAFÍA

51. La Gerche A, Claessen G, Dymarkowski S, Voigt JU, De Buck F, Vanhees L, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction is associated with ventricular arrhythmias in endurance athletes. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1998-2010
52. Heidbüchel H, Hoogsteen J, Fagard R, Vanhees L, Ector H, Willems R, et al. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J.* 2003;24(16):1473-80
53. La Gerche A, Claessen G. Review: Is Exercise Good for the Right Ventricle? Concepts for Health and Disease. *Can J Cardiol.* 2015;31(4):502-8
54. Sawant AC, Bhonsale A, te Riele AS, Tichnell C, Murray B, Russell SD, et al. Exercise has a disproportionate role in the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in patients without desmosomal mutations. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001471
55. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith HJ, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(12):1337-44.
56. Garatachea N, Santos-Lozano A, Sanchis-Gomar F, Fiuza-Luces C, Pareja-Galeano H, Emanuele E, et al. Elite Athletes Live Longer Than the General Population: A Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1195-200
57. Farahmand BY, Ahlbom A, Ekblom O, Ekblom B, Hållmarker U, Aronson D, et al. Mortality amongst participants in Vasaloppet: a classical long-distance ski race in Sweden. *J Intern Med.* 2003;253(3):276-83
58. Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation.* 2011;123(18):2015-9
59. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing to Assist the Diagnostic Evaluation of Heart Failure in Symptomatic Primary Care Patients. *Am J Cardiol.* 2008;101(3):25-8
60. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients re-

- ferred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(4):537-41
61. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(1):63-70
62. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjær J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and Prognostic Performance of N-Terminal ProBNP in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. *J Card Fail.* 2005;11(5):S15-20
63. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract.* 2006;56(526):327-33
64. Al-Barjas M, Nair D, Ayrton P, Morris R, Davar J. How can the role of N terminal pro B natriuretic peptide (NT-proBNP) be optimised in heart failure screening? A prospective observational comparative study. *Eur J Heart Fail.* 2004;3(1):51
65. de Lemos JA, Hildebrandt P. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptides: Testing in General Populations. *Am J Cardiol.* 2008;101(3):S16-20
66. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1987;113(6):1333-44
67. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996;335(18):1342-9
68. Serrano-Ostáriz E, Legaz-Arrese A, Terreros-Blanco JL, López-Ramón M, Cremades-Arroyos D, Álvarez-Izquierdo S, et al. Cardiac Biomarkers and Exercise Duration and Intensity During a Cycle-Touring Event. *Clin J Sport Med.* 2009;19(4):293-9

69. Serrano-Ostáriz E, Terreros-Blanco JL, Legaz-Arrese A, George K, Shave R, Bocos-Terraz P, et al. The impact of exercise duration and intensity on the release of cardiac biomarkers. *Scand J Med Sci Sports*. 2011;21(2):244-9
70. O'Hanlon R, Wilson M, Wage R, Smith G, Alpendurada FD, Wong J, et al. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the cause? a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010 2;12:38
71. Serrano Ostariz E, López Ramón M, Cremades Arroyos D, Izquierdo Álvarez S, Catalán Edo P, Baquer Sahún C, et al. Post-exercise left ventricular dysfunction measured after a long-duration cycling event. *BMC Res Notes*. 2013 ;6:211
72. Whyte G, George K, Shave R, Dawson E, Stephenson C, Edwards B, et al. Impact of marathon running on cardiac structure and function in recreational runners. *Clin Sci (Lond)*. 2005;108(1):73-80
73. Shave RE, Dawson E, Whyte G, George K, Ball D, Gaze DC, et al. Evidence of exercise-induced cardiac dysfunction and elevated cTnT in separate cohorts competing in an ultra-endurance mountain marathon race. *Int J Sports Med*. 2002;23(7):489-94
74. Siegel AJ, Lewandrowski EL, Chun KY, Sholar MB, Fischman AJ, Lewandrowski KB. Changes in cardiac markers including B-natriuretic peptide in runners after the Boston marathon. *Am J Cardiol*. 2001;88(8):920-3
75. Scharhag J, Urhausen A, Schneider G, Herrmann M, Schumacher K, Haschke M, et al. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(3):388-97.
76. Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, et al. Exercise-Induced Cardiac Troponin T Release: A Meta-Analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(12):2099-106
77. Pons Lladó G, Carreras Costa F, Castro Beiras A, Ferreirós Domínguez J, Iñiguez Romo A, Jiménez Borreguero LJ, et al. Guidelines of the Spanish

- Society of Cardiology on magnetic resonance. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(4):542-59
78. Thomson LE, Kim RJ, Judd RM. Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial viability. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19(6):771-88
79. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002
80. 72. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1461-74
81. Mavrogeni S, Petrou E, Kolovou G, Theodorakis G, Iliodromitis E. Prediction of ventricular arrhythmias using cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(6):518-25
82. Jiménez-Navarro MF, Gómez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F, Cruz-Ocaña E, Rodríguez-Bailón I, Ruiz-Galdón M, et al. Collagen synthesis and heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(8):975-8
83. López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Larman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2028-35
84. Izawa H, Murohara T, Nagata K, Isobe S, Asano H, Amano T, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Circulation*. 2005;112(19):2940-5
85. Chalikias GK, Tziakas DN. Biomarkers of the extracellular matrix and of collagen fragments. *Clinica Chimica Acta*. 2015;443:39-47
86. Querejeta R, López B, González A, Sánchez E, Larman M, Martínez Ubago JL, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 2004;110(10):1263-8

87. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Murphy NF, Conlon C, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(2):191-7
88. Ho CY, López B, Coelho-Filho OR, Lakdawala NK, Cirino AL, Jarolim P, et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2010;363(6):552-63
89. Lindsay MM, Dunn FG. Biochemical evidence of myocardial fibrosis in veteran endurance athletes. *Br J Sports Med.* 2007 Jul;41(7):447-52.
90. 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(2):243-59
91. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Accettura D, Cantore R, Castagna W, et al. Prevalence of abnormal electrocardiograms in a large, unselected population undergoing pre-participation cardiovascular screening. *Eur Heart J.* 2007;28(16):2006-10
92. Zehender M, Meinertz T, Keul J, Just H. ECG variants and cardiac arrhythmias in athletes: clinical relevance and prognostic importance. *Am Heart J.* 1990;119(6):1378-91
93. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, Di Paolo FM, Spataro A, Biffi A, et al. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation.* 2000;102(3):278-84
94. Langdeau JB, Blier L, Turcotte H, O'Hara G, Boulet LP. Electrocardiographic findings in athletes: the prevalence of left ventricular hypertrophy and conduction defects. *Can J Cardiol.* 2001;17(6):655-9
95. Bianco M, Bria S, Gianfelici A, Sanna N, Palmieri V, Zeppilli P. Does early repolarization in the athlete have analogies with the Brugada syndrome? *Eur Heart J.* 2001;22(6):504-10
96. Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: benign early repolarization. *J Emerg Med.* 1999;17(3):473-8

97. Pieroni M, Bellocci F, Crea F. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med.* 2008;359(7):761-2
98. Zorzi A, Leoni L, Di Paolo FM, Rigato I, Migliore F, Bauce B, et al. Differential Diagnosis Between Early Repolarization of Athlete's Heart and Coved-Type Brugada Electrocardiogram. *Am J Cardiol.* 2015;115(4):529-32
99. La Gerche A, Robberecht C, Kuiperi C, Nuyens D, Willems R, de Ravel T, et al. Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin. *Heart.* 2010;96(16):1268-74
100. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(2):165-93
101. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol.* 2003;91(6):780-4
102. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation.* 2007;116(6):637-47
103. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem.* 2003;49(8):1331-6
104. Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, et al. The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(4):353

105. Oxenham H, Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(4):427-34
106. Arbab-Zadeh A, Dijk E, Prasad A, Fu Q, Torres P, Zhang R, et al. Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation.* 2004;110(13):1799-805
107. Wilson M, O'Hanlon R, Basavarajaiah S, George K, Green D, Ainslie P, et al. Cardiovascular function and the veteran athlete. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110(3):459-78
108. Franzen E, Mangold S, Erz G, Claussen CD, Niess AM, Kramer U, et al. Comparison of morphological and functional adaptations of the heart in highly trained triathletes and long-distance runners using cardiac magnetic resonance imaging. *Heart Vessels.* 2013;28(5):626-31
109. Whyte GP, George K, Sharma S, Lumley S, Gates P, Prasad K, et al. Cardiac fatigue following prolonged endurance exercise of differing distances. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(6):1067-72
110. Oxborough D, Shave R, Middleton N, Whyte G, Forster J, George K. The impact of marathon running upon ventricular function as assessed by 2D, Doppler, and tissue-Doppler echocardiography. *Echocardiography.* 2006;23(8):635-41
111. Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Simpson R, Florida-James G, et al. Impact of Repeated Prolonged Exercise Bouts on Cardiac Function and Biomarkers. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(1):83-90
112. Trivax JE, Franklin BA, Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Gallagher MJ, deJong AT, et al. Acute cardiac effects of marathon running. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108(5):1148-53.
113. Hanssen H, Keithahn A, Hertel G, Drexel V, Stern H, Schuster T, et al. Magnetic resonance imaging of myocardial injury and ventricular torsion after marathon running. *Clin Sci (Lond).* 2011;120(4):143-52
114. La Gerche A. Can Intense Endurance Exercise Cause Myocardial Damage and Fibrosis? *Curr Sports Med Rep.* 2013;12(2):63-9

115. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, Biffi A, Quattrini FM, Pisicchio C, et al. Prevalence and Clinical Significance of Left Atrial Remodeling in Competitive Athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):690-6
116. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002;287(10):1308-20
117. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550-8
118. Sanchis-Gomar F, Garatachea N, Catalán P, López M, Lucia A, Serrano-Ostáriz E. Strenuous endurance exercise and right ventricular systolic function: no evidence of long-term sequelae. *Int J Cardiol*. 2015;179:297-8
119. Scharf M, Brem MH, Wilhelm M, Schoepf UJ, Uder M, Lell MM. Atrial and ventricular functional and structural adaptations of the heart in elite triathletes assessed with cardiac MR imaging. *Radiology*. 2010;257(1):71-9
120. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, Martinez C, Bomma C, Nasir K, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):98-103
121. Lofsjogard J, Kahan T, Diez J, Lopez B, Gonzalez A, Edner M, et al. Biomarkers of collagen type I metabolism are related to B-type natriuretic peptide, left ventricular size, and diastolic function in heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(6):463-9
122. Demir M, Acartürk E, İnal T, Attila G, Dönmez Y, Avkaroğulları M, et al. Procollagen type I carboxy-terminal peptide shows left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Cardiovascular Pathology*. 2007;16(2):69-74
123. Plaksej R, Kosmala W, Frantz S, Herrmann S, Niemann M, Stork S, et al. Relation of circulating markers of fibrosis and progression of left and right ventricular dysfunction in hypertensive patients with heart failure. *J Hypertens*. 2009 ;27(12):2483-91

## BIBLIOGRAFÍA

124. Muller-Brunotte R, Kahan T, Lopez B, Edner M, Gonzalez A, Diez J, et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). *J Hypertens.* 2007;25(9):1958-66
125. Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension.* 2002;40(2):136-41
126. Pelliccia A, Di Paolo FM, Quattrini FM, Basso C, Culasso F, Popoli G, et al. Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities. *N Engl J Med.* 2008;358(2):152-61