

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Muerte inesperada súbita en atletas jóvenes: reconsideración de la "cardiomiopatía hipertrófica"

Thomas Rowland, MD

La cardiomiopatía hipertrófica se considera la causa principal de muerte cardíaca inesperada, súbita en atletas jóvenes. Sin embargo, una serie de características demográficas observadas en estas muertes no son compatibles con el diagnóstico. En lugar de ello, todas estas características comparten en común una propensión a la hipertrofia ventricular, lo que implica que estas muertes podrían reflejar una estabilidad eléctrica en el atleta sumamente rara con una hipertrofia miocárdica exagerada como respuesta al entrenamiento deportivo. En la presente revisión se proporciona una línea de razonamiento basada en la evidencia que respalda este concepto.

Tradicionalmente, se ha considerado que la cardiomiopatía hipertrófica (CMH) es una causa importante de muerte cardíaca inesperada, súbita en atletas jóvenes, el diagnóstico documentado en la autopsia en alrededor de la mitad de casos en los que se determina la etiología^{1,2}. Estas muertes trágicas son compatibles con arritmias ventriculares malignas, de naturaleza oculta, y la predisposición a la muerte súbita con el ejercicio físico, observada en pacientes con este proceso³. Por lo tanto, según este contexto aceptado en general, los jóvenes con CMH preexistente, no sospechada, experimentan muerte súbita como consecuencia de las tensiones cardiovasculares que imponen el entrenamiento y la competición deportivos. En consecuencia, los esfuerzos preventivos se han centrado en los medios de identificar al atleta con riesgo durante la evaluación previa a la participación⁴. Debido a las dificultades para detectar la CMH en los exámenes de cribado médico sistemáticos, es una suerte que el riesgo de mortalidad relacionada con el deporte debido a este proceso sea sumamente bajo⁵ (alrededor de 1/400.000 atletas; frecuencia anual: 0,0002%).

Sin embargo, en un comentario reciente, señalaba que, entre los casos de muerte súbita en atletas, una serie de hallazgos demográficos no son por completo compatibles con las características reconocidas de la

entidad clínica de CMH⁶. En lugar de ello, estos hallazgos, relacionados con el sexo, raza, maduración sexual y entrenamiento atlético, sugieren que la hipertrofia miocárdica en sí sirve de determinante primario para definir el riesgo de muerte súbita en atletas jóvenes. Propuse que la inestabilidad electrofisiológica relacionada con la hipertrofia exagerada durante el entrenamiento deportivo, en particular en atletas vulnerables, podría servir de sustrato de la muerte súbita más que una CMH no reconocida previamente. Además, sugerí que la estimulación cardíaca simpatoadrenal recurrente, asociada con el entrenamiento atlético, podría ser la base de esta trágica cadena de acontecimientos.

El objetivo de esta revisión es expandir este punto de vista con un examen exhaustivo de los factores que podrían predisponer a los atletas jóvenes a la muerte súbita durante la actividad deportiva. Estas consideraciones suscitarán dudas de la percepción tradicional del papel de la CMH oculta como factor etiológico de estas muertes trágicas.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Diversos factores demográficos y epidemiológicos evidentes entre los casos de muerte cardíaca inesperada, súbita en atletas jóvenes, son incompatibles con el perfil clínico observado en general en pacientes con CMH conocida⁶. Además, cada una de estas características permite hacer inferencias sobre una relación entre la hipertrofia miocárdica y estos acontecimientos.

La frecuencia de CMH entre los casos de muerte súbita durante el ejercicio difiere en atletas jóvenes comparado con poblaciones no atléticas

Entre las muertes cardíacas súbitas en atletas, típicamente la CMH representa alrededor del 50% de los casos en los que se determina una etiología^{1,2}. Sin embargo, la CMH es un diagnóstico mucho menos evidente en las grandes encuestas de muerte súbita durante la actividad física enérgica en soldados jóvenes. Eckart et al⁷ examinaron los informes autopsícos de 108 casos de muerte súbita durante el ejercicio entre 6,3 millones de reclutas estadounidenses. En 38 de ellos, no se descubrió una etiología identificable. Entre aquellos con hallazgos de cardiopatía no sospechada previamente (n = 64), la mayoría (61%) se relacionaba con anomalías congénitas de la arteria coronaria. Sólo en 8 (13%) se

Department of Pediatrics, Baystate Medical Center, Springfield, Massachusetts, Estados Unidos.

Correspondencia: Thomas Rowland, MD, Baystate Medical Center, Department of Pediatrics, Springfield, MA 01199, Estados Unidos.

Correo electrónico: thomas.rowland@bhs.org

consideró la presencia de CMH, pero únicamente en un caso aislado se demostró una combinación de hipertrofia de los miocitos y desorganización celular, los hallazgos anatomopatológicos distintivos de este proceso. De forma parecida, en una revisión de los hallazgos autopsicos de 19 soldados del ejército del aire de Estados Unidos, que fallecieron durante el ejercicio enérgico, Phillips et al⁸ sólo documentaron dos casos de CMH. Estas observaciones sugieren una asociación específica entre la muerte súbita con hipertrofia miocárdica y la participación en deportes.

Naturalmente, la hipertrofia miocárdica es una característica concomitante reconocida del entrenamiento atlético. En general, el patrón de hipertrofia ventricular refleja el tipo de deporte implicado⁹. El engrosamiento del ventrículo con grados menores de hipertrofia excéntrica es típico de los atletas de resistencia (p. ej., corredores de maratón), y entre los atletas de fuerza (es decir, levantadores de pesas) se observa una hipertrofia concéntrica sustancial sin dilatación ventricular, mientras que en la mayoría de las otras actividades deportivas se observa una combinación de estas dos respuestas. En conjunto, en los atletas entrenados se demuestra un grosor ventricular que es alrededor del 14% mayor que el de individuos no entrenados^{10,11}.

Congruente con estos hallazgos, en algunos atletas se demuestra un grosor de la pared ventricular que supera el límite superior de lo normal entre individuos no entrenados (alrededor de 12 mm), y un pequeño porcentaje muestra niveles de hipertrofia ventricular que se observa en estudios autopsicos de atletas que fallecen como consecuencia de una supuesta CMH¹² (20 ± 4 mm). Por ejemplo, entre 947 atletas de elite descritos por Pelliccia y Maron¹¹, en 16 (la mayoría, remeros) se identificaron valores de 13-16 mm. Roeske et al¹³ describieron que, entre un grupo de jugadores de baloncesto profesional, en el 14% el grosor septal ventricular era ≥ 14 mm. De los 42 jugadores estudiados, en cuatro (10%) se identificó un cociente de grosor septal/pared posterior ≥ 1,3 mm, que es un criterio diagnóstico de CMH. En un estudio de 10 remeros de elite, se detectó un grosor septal ventricular medio de 13 ± 1 mm¹⁴.

La muerte súbita en atletas como consecuencia de CMH documentada ha afectado casi por completo a varones

En su informe de 10 años del National Center for Catastrophic Sport Injury Research, Mueller et al² identificaron 56 casos de CMH o "probable" CMH en muertes súbitas de atletas jóvenes. De éstas, todas excepto una acontecieron en varones. En su descripción de 48 casos de CMH entre las incidencias de muerte cardíaca súbita en 134 atletas jóvenes, Maron et al¹ sólo la detectaron en dos mujeres. Estos hallazgos contrastan claramente con los de pacientes clínicos con CMH, en la que no está presente una predilección de sexo^{3,15}.

Cuando se emparejan para el volumen de entrenamiento, en mujeres atletas se encuentran valores más bajos de grosor de la pared ventricular que en hombres¹⁶. Sin embargo, comparado con individuos no entrenados, en atletas de ambos sexos se demuestra un incremento similar de los valores (alrededor del 14%).

En los informes de muerte súbita relacionada con CMH en atletas no son evidentes atletas prepuberales

Las encuestas, como la de Mueller et al² y la de Maron et al¹, no incluyeron muertes súbitas como consecuencia de CMH en atletas jóvenes menores de 13 años de edad. Aunque a partir de este dato no podemos deducir claramente que estas tragedias no hayan ocurrido en este grupo de edad, los estudios publicados en particular apenas proporcionan dicha indicación. Esto es sorprendente dado (1) los millones de participantes prepuberales en deportes, como el fútbol americano, fútbol, baloncesto y natación, y (2) el hecho de que el diagnóstico de CMH y las incidencias asociadas de muerte súbita se reconocen en la población infantil general^{17,18}.

Los datos de la investigación sugieren que las respuestas hipertróficas miocárdicas al entrenamiento en el ejercicio podrían ser menores en individuos prepuberales comparado con los maduros¹⁹⁻²². Por ejemplo, Nottin et al²¹ compararon los hallazgos ecocardiográficos en grupos de ciclistas adultos y niños cuyo entrenamiento era intenso. Cuando los ajustaron para la complejidad corporal, no se observó una diferencia significativa del grosor de la pared septal ventricular entre niños ciclistas e individuos de control, no entrenados (7 ± 1 comparado con 7 ± 1 mm • [ASC]^{-0.5}, respectivamente), aunque en los ciclistas se identificó una mayor dimensión diastólica ventricular (39 ± 3 y 36,0 ± 3 mm • ASC^{-0.5}, respectivamente). Entre adultos, en ciclistas se identificó un aumento esperado tanto del grosor de la pared (8 ± 1 comparado con 7 ± 1 mm • ASC^{-0.5}, respectivamente) como de la dimensión diastólica (40 ± 5 comparado con 37 ± 2 mm • ASC^{-0.5}, respectivamente), comparado con individuos de control.

La predilección marcada de mortalidad relacionada con deportes entre varones pospuberales con supuesta CMH sugiere un papel facilitador de la estimulación hormonal androgénica en estos acontecimientos. Se conocen los efectos anabolizantes de la testosterona y sus análogos sobre el tejido muscular y los estudios efectuados en animales también han verificado esta influencia en los miocitos²³. Pertinente a la presente discusión, se ha demostrado que la testosterona facilita las respuestas hipertróficas del músculo esquelético al entrenamiento físico en el ser humano. Bhasin et al²⁴ describieron aumentos del tamaño y la fuerza del músculo esquelético con un entrenamiento de resistencia en hombres sometidos a un aumento sustancial de la concentración con la administración concomitante de testosterona exógena. En el estudio de Koenig et al²³ efectuado en roedores se sugirieron efectos similares de la testosterona sobre el miocardio inducidos por el entrenamiento. Como respuesta a un período de ejercicio crónico, en roedores macho se demostró mayor hipertrofia miocárdica que en hembras, un efecto que eliminó la orquiectomía y se restableció con la administración de testosterona.

La incidencia de muerte cardíaca súbita como consecuencia de CMH es desproporcionadamente alta entre atletas de raza negra

Entre 102 casos, Maron et al²⁵ describieron que, durante la participación en deportes, las muertes como consecuencia de CMH fueron más frecuentes en atletas

negros que blancos (55% comparado con 41%). De las 56 muertes cardíacas súbitas en atletas atribuidas a CMH, recopiladas por Mueller et al², el 59% eran blancos y el 36%, negros. No puede determinarse el aumento preciso del riesgo en atletas negros porque no están disponibles datos sobre la participación racial de acuerdo con el deporte. No obstante, el sesgo racial indicado por estos estudios (1) no puede explicarse por las tasas de participación deportiva y (2) no refleja a los pacientes con CMH clínica, en quienes la incidencia de este proceso en atletas negros (alrededor del 8%) refleja la frecuencia de individuos negros en la población general^{25,26}.

Basavarajaiah et al²⁷ proporcionaron información que indicaba que entre atletas negros de elite se detecta mayor hipertrofia miocárdica (sin otras indicaciones de CMH), independiente de la presión arterial, que entre blancos. Entre los 300 atletas británicos clasificados a nivel nacional en seis deportes, en negros se demostró mayor grosor de la pared ventricular izquierda (11 ± 1 comparado con 10 ± 1 mm en atletas blancos), y en el 18% se identificó un grosor de la pared > 12 mm comparado con un 4% de atletas blancos.

En un grupo de 265 atletas predominantemente negros (la mayoría jugadores de fútbol), el grosor medio septal ventricular fue de 11 mm (límites: 7-18 mm), demostrándose en un 11% un valor ≥ 13 mm²⁸. Aunque los estudios en atletas blancos no demuestran una hipertrofia de esta magnitud^{11,29}, en estos estudios se han obtenido muestras de participantes en diferentes deportes, lo que hace que las comparaciones sean problemáticas.

En el estudio citado previamente de Basavarajaiah et al²⁷, en el 68% de los atletas negros se identificaron criterios de hipertrofia ventricular izquierda en los electrocardiogramas en reposo, comparado con el 40% de los atletas blancos. Esta observación es congruente con los hallazgos de Magalski et al³⁰, que examinaron la influencia de la raza en los hallazgos electrocardiográficos en 1.959 jugadores universitarios de fútbol. Se identificaron trazados "anormales", incluidos hallazgos que satisfacían los criterios de hipertrofia ventricular, en el 30% y 13% de los atletas negros y blancos, respectivamente.

Un número considerable de datos indica que, en general, los individuos negros manifiestan mayores respuestas a la tensión cardiovascular que los blancos³¹. Comparado con individuos blancos, en negros se demuestra una mayor respuesta de la presión arterial al ejercicio³², un aumento de la respuesta simpática a exámenes como el *cold pressor test*³³, y mayores pruebas de hipertrofia ventricular izquierda en los electrocardiogramas con un nivel dado de hipertensión³⁴. Hammond et al³⁵ compararon la hipertrofia ventricular en ecocardiogramas de adultos negros y blancos con grados similares de hipertensión sostenida. En el 24% de los negros y el 18% de los blancos se detectó un grosor septal ventricular > 13 mm, y en el 25% y 15%, respectivamente, se observó un grosor de la pared posterior > 11 mm.

PAPEL DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR

Como se ha mencionado previamente, durante la participación en deportes, los factores estrechamente relacionados con el riesgo de muerte súbita de una supuesta CMH no son característicos de este proceso observado en la población general. Los datos observados indican

que la participación en el entrenamiento deportivo, sexo, nivel de maduración sexual y raza influyen potentemente en estos acontecimientos, predisposiciones que no son características entre pacientes con CMH. No obstante, cada una de estas variables tiene un aspecto en común: todas se asocian con una propensión a la hipertrofia ventricular. Por lo tanto, con la consideración de estos datos, es razonable proponer que, en jóvenes, durante la participación en deportes, la mayoría de las muertes cardíacas inesperadas, súbitas, se relacionan con disritmias mortales en el caso aislado de atleta con una respuesta hipertrófica exagerada al entrenamiento deportivo más que con CMH oculta.

Las consideraciones del papel de la hipertrofia y las disritmias asociadas en la etiología de la muerte súbita respaldan todavía más este concepto. La hipertrofia de los miocitos es un sustrato reconocido del riesgo de muerte súbita a partir de arritmias ventriculares malignas asociadas con ella en pacientes con cardiopatía. Las alteraciones electrofisiológicas que son la base de estas anomalías del ritmo incluyen una duración prolongada del potencial de acción, los retrasos de la repolarización regional (relacionados con una disminución de la corriente externa transitoria de K^+), y una disminución de la capacidad efectiva de membrana³⁶.

Cambios electrofisiológicos arritmogénicos similares pueden producirse con la respuesta hipertrófica miocárdica al entrenamiento de resistencia. Gwathmey et al³⁷ compararon las propiedades electrofisiológicas del miocardio en ratas añosas que se sometieron a 8 semanas de entrenamiento en el ejercicio y animales de control no entrenados. En los entrenados se demostró una amplitud del potencial de acción un 18% menor que fue un 37% más prolongado que el de animales no entrenados (retraso en la fase 3 de repolarización). Con hallazgos paralelos en un modelo anatomopatológico, Natali et al³⁸ demostraron que la duración del potencial de acción afectado por el ejercicio en ratas fue específica de región dentro del corazón.

En la revisión de estos datos, Hart llegó a la conclusión de que "el tejido y las características eléctricas celulares de la hipertrofia inducida por el ejercicio parecen ser paralelos a los de la hipertrofia de otras causas"³⁹. Este autor propuso que "el entrenamiento atlético intensivo se asocia con un ligero riesgo pero definitivo de muerte súbita, que puede ser consecuencia de los cambios eléctricos celulares de la hipertrofia leve-moderada".

No hay ninguna duda de que el entrenamiento deportivo afecta profundamente a las propiedades electrofisiológicas del corazón del atleta. Los cambios electrocardiográficos observados en general en atletas muy entrenados, incluido bloqueo auriculoventricular, extrasístoles auriculares y ventriculares, anomalías del segmento ST y de la onda T, y retrasos de la conducción intraventricular, podrían reflejar alteraciones eléctricas intrínsecas como respuesta a la hipertrofia o la influencia de las alteraciones en el tono autónomo⁴⁰.

Los estudios de monitorización que han comparado la frecuencia de extrasístoles ventriculares en atletas y no atletas han proporcionado información conflictiva. Algunos indican una propensión a las disritmias ventriculares en atletas, comparado con no atletas^{41,42}, mientras que otros no demostraron diferencias de grupo^{43,44}. No obs-

tante, es importante mencionar que, en atletas, se ha observado una disminución tanto de la hipertrofia miocárdica como de la frecuencia de extrasístoles ventriculares después de un período de desentrenamiento^{45,46}.

Biffi et al⁴⁷ encontraron una elevada incidencia (77%) de extrasístoles ventriculares entre 175 atletas italianos de élite (edad media: 23 ± 6 años), estudiados con registros electrocardiográficos de 24 h. En un 12% se registraron más de 1.000 contracciones ventriculares prematuras al día, y en este grupo, en un tercio se demostró bigeminismo (parejas de extrasístoles). En todo el grupo de estudio, 8 (5%) atletas experimentaban taquicardia ventricular no sostenida. Entre todos estos atletas, que no presentaban una hipertrofia ventricular exagerada (grosor medio septal ventricular: 9 ± 1 mm), no se detectó una relación significativa entre la masa ventricular izquierda y los extrasístoles ventriculares.

En ausencia de síntomas o de pruebas de cardiopatía estructural, en general, en atletas entrenados los extrasístoles ventriculares se consideran fisiológicos y benignos⁴². No obstante, en atletas por lo demás sanos con arritmias que potencialmente amenazan su vida (taquicardia ventricular y extrasístoles multifocales) se plantea el dilema sobre las decisiones que rodean la seguridad de su participación deportiva continuada⁴⁸.

ESTIMULACIÓN SIMPATOADRENÉRGICA

La actividad simpatoadrenérgica es arritmogénica, aumenta espectacularmente durante el ejercicio, y sirve de estímulo bien documentado para la hipertrofia ventricular. Además, la estimulación adrenérgica repetitiva puede producir características anatómicas cardíacas que mimeticen las de la CMH⁴⁹⁻⁵⁴. Por lo tanto, es razonable considerar que los aumentos repetidos en el estímulo simpático o las catecolaminas circulantes pueden desempeñar un papel en la hipertrofia miocárdica observada en atletas al igual que en las incidencias de muerte súbita durante la participación en deportes.

Witzke y Kaye⁴⁹ administraron factor de crecimiento nervioso (un estimulante adrenérgico cardíaco) a animales recién nacidos. Comparado con los no tratados, en aquéllos se demostró hipertrofia miocárdica con un cociente de pared septal/libre $> 1,5$ y una espectacular desorganización miofibrilar en el examen histológico, características que son típicas de pacientes con CMH. En ratas, Ostman et al⁵⁰ demostraron un aumento del 16% en las concentraciones miocárdicas de noradrenalina que fue paralelo a la hipertrofia cardíaca tras 15 semanas de ejercicio. Laks et al⁵¹ infundieron a perros dosis de noradrenalina inferiores a las hipertensivas durante períodos que variaron de 6 a 63 semanas. El grosor de la pared ventricular en el vértice izquierdo fue como promedio de 14 ± 1 mm, comparado con 9 ± 1 mm en animales no tratados, mientras que el grosor de la base izquierda fue de 18 ± 1 y 11 ± 1 mm, respectivamente. Otros investigadores han descrito respuestas hipertróficas similares a las infusiones adrenérgicas en animales⁵²⁻⁵⁴.

En atletas el ejercicio repetitivo del entrenamiento físico simula los estudios realizados de infusión de catecolaminas en animales, descritos previamente. Durante un episodio agudo de ejercicio de alta intensidad, la concentración plasmática de noradrenalina aumenta alrededor de 16 veces sobre los valores en reposo⁵⁵, y, tras una

competición de resistencia, prolongada, como correr una maratón, persiste el aumento de la concentración durante horas⁵⁶. Por consiguiente, el miocardio del atleta que se entrena se expone a "dosis" repetidas con regularidad de estimulación simpática y catecolaminas circulantes de un modo muy parecido a los animales, en los que se demuestra hipertrofia cardíaca tras infusión crónica de fármacos adrenérgicos.

Es razonable concluir que esta estimulación simpatoadrenérgica podría desempeñar un papel en la producción de hipertrofia miocárdica en el atleta. El hecho de que la variabilidad individual en la magnitud de la respuesta miocárdica a esta estimulación repetitiva pueda desempeñar un papel en la definición del riesgo de muerte súbita en atletas es una posibilidad fascinante, aunque por completo especulativa.

IMPLICACIONES

La hipertrofia miocárdica y las características electrofisiológicas del corazón del atleta se han considerado fisiológicas, con un pronóstico benigno⁵⁷; en función del curso natural sin incidentes percibido en casi todos estos deportistas, esto parecería ser casi invariablemente verdad. Sin embargo, la información revisada en el presente artículo sugiere que, en casos excepcionales (1/400.000), la hipertrofia exagerada como respuesta al entrenamiento puede servir de sustrato de disritmias mortales. Aunque tradicionalmente dichos casos de muerte súbita se han atribuido a CMH, las características demográficas de aquélla en atletas jóvenes no son congruentes con este diagnóstico. En lugar de ello, estas características implican un papel primario de la hipertrofia cardíaca, desencadenada por el entrenamiento deportivo y facilitada por la testosterona circulante y la estimulación simpatoadrenérgica, en estas tragedias.

En un reducido número de casos, las características cardíacas anatómicas pueden mimetizar tanto las de la CMH clínica como las de los casos de autopsias de muerte súbita en atletas. Tal como Plum et al concluyeron con respecto al corazón del atleta, "no es posible distinguir la hipertrofia fisiológica y la patológica exclusivamente con criterios anatómicos"⁵⁸.

Por lo que concierne a la prevención, en este modelo de causalidad, nos enfrentamos con el mismo difícil dilema que en el concepto relacionado con la CMH tradicional: ¿cómo detectamos que un atleta sumamente excepcional entre casi medio millón corre un riesgo de muerte súbita? Sin embargo, las estrategias entre ambos serían diferentes. En estos últimos, prestaríamos atención a los medios de detección a través de un cribado médico del atleta con una enfermedad preexistente, mientras que, en el primero, sería importante identificar al posible atleta predispuesto a una respuesta hipertrófica miocárdica exagerada y/o una inestabilidad eléctrica como respuesta al entrenamiento. Para hacerlo, necesitaríamos conocer mejor los mecanismos de la hipertrofia ventricular, los cambios electrofisiológicos, y la respuesta miocárdica a la estimulación simpatoadrenérgica que tienen lugar con el entrenamiento deportivo.

Los factores genéticos son determinantes documentados de la magnitud de la hipertrofia ventricular con el entrenamiento⁵⁸, y los estudios iniciales han identificado alelos específicos que influyen en el grosor de la pared

en atletas³⁹. Una comprensión más clara de los mecanismos genéticos implicados podría proporcionar los medios para identificar a aquellos con una predisposición específica a la hipertrofia ventricular con el entrenamiento.

CONCLUSIONES

Las características demográficas de la muerte súbita en atletas jóvenes con hipertrofia miocárdica en la autopsia no son compatibles con una cardiomiopatía hipertrófica clínica. En lugar de ello, estos hallazgos sugieren que dichas muertes se relacionan con la hipertrofia ventricular del entrenamiento deportivo en sí en el contexto de un mayor riesgo creado por la raza (negra), el sexo (masculino) y el desarrollo biológico, y/o la duración del entrenamiento. La rareza extrema de estos trágicos acontecimientos plantea un importante reto para los esfuerzos preventivos. No obstante, una mayor comprensión de las características estructurales y electrofisiológicas del atleta joven podría proporcionar conocimientos sobre los medios para identificar al raro atleta con riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 1996;276(3):199-204.
- Mueller FO, Cantu RC, Van Camp SP. Catastrophic injuries in high school and college sports. Champaign, IL: Human Kinetics; 1996. p. 23-39.
- Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation*. 1982;65(7):1388-94.
- Rowland TW. Screening athletes for risk of sudden cardiac death: facing some harsh realities. *Pediatr Exerc Sci*. 1997; 9(2):103-6.
- Epstein SE, Maron BJ. Sudden death and the competitive athlete: perspectives on preparticipation screening. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(1):220-30.
- Rowland TW. Sudden cardiac death in athletes: re-thinking "hypertrophic cardiomyopathy". *Pediatr Exerc Sci*. 2007;19(4): 373-83.
- Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, et al. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):829-34.
- Phillips M, Robinowitz M, Higgins JR, Boran KJ, Reed T, Virmani R. Sudden death in Air Force recruits. *JAMA*. 1986;256(19):2696-9.
- Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, Van der Wall EE. The athlete's heart: a meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*. 2000;101(3):336-44.
- Maron BJ. Structural features of the athletic heart as defined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(1): 190-203.
- Pelliccia A, Maron BJ. Outer limits of the athlete's heart, the effect of gender, and relevance to the differential diagnosis with primary cardiac diseases. *Cardiol Clin*. 1997; 15(3):381-96.
- Maron BJ, Roberts WC, McAllister HA, Rosing DR, Epstein SE. Sudden death in young athletes. *Circulation*. 1980;62(2):218-29.
- Roeske WR, O'Rourke RAG, Klein A, Leopold G, Karoline JO. Non-invasive evaluation of ventricular hypertrophy in professional athletes. *Circulation*. 1976;53(2):286-92.
- Radvan J, Choudhury L, Sheridan DJ, Camici PG. Comparison of coronary vasodilatory reserve in elite rowing athletes versus hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1997;80(12):1621-3.
- Maron BJ, Iacopo I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large nonreferral-based patient population. *Circulation*. 2000; 102(8):858-64.
- Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, et al. The athlete's heart in women: echocardiographic characterization of highly trained elite female athletes. *JAMA*. 1996;276(3):211-5.
- Romeo F, Cianfrocca C, Pelliccia F, Colloridi V, Cristofani R, Reale A. Long-term prognosis in children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of 37 patients aged less than or equal to 14 years at diagnosis. *Clin Cardiol*. 1990; 13(2):101-7.
- Yeltman AT, Hamilton R, Benson LN, McCrindle BW. Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(7):1943-50.
- Manolas VM, Pavlik G, Ba'nehgyi A, Faludi J, Sidó Z, Olexó Z. Echocardiographic changes in the development of the athlete's heart in 9 to 20 year old male subjects. *Acta Physiol Hung*. 2001;88(3-4):259-70.
- Medved R, Fabecic-Sabadi V, Medved V. Echocardiographic findings in children participating in swimming training. *Int J Sports Med*. 1986;7(2):94-9.
- Nottin S, Nguyen LD, Terbah M, Obert P. Left ventricular function in endurance trained children by tissue Doppler imaging. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(9):1507-13.
- Triposkiadis F, Ghiokas S, Skoularigis I, Kotsakis A, Giannakoulis I, Thanapoulos V. Cardiac adaptation to intensive training in prepubertal swimmers. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(1):16-23.
- Koenig H, Golstone A, Lu CY. Testosterone-mediated sexual dimorphism of the rodent heart. *Circ Res*. 1982; 50(6):782-7.
- Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. The effects of supra-physiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med*. 1996;335(1):1-7.
- Maron BJ, Carney KP, Lever HM, et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(6):974-80.
- Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation*. 2007;115(6):773-81.
- Basavarajaiah S, Boraita A, Whyte G, et al. Ethnic differences in left ventricular remodeling in highly-trained athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(23):2256-62.
- Lewis JF, Maron BJ, Diggs JA, Spencer JE, Mehrotra PP, Curry CL. Preparticipation echocardiographic screening for cardiovascular disease in a large, predominantly black population of collegiate athletes. *Am J Cardiol*. 1989;64(16): 1029-33.
- Maron BJ, Bodison SA, Wesley YE. Results of screening a large group of intercollegiate competitive athletes for cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(6):1214-21.
- Magalski A, Maron BJ, Main ML, et al. Relation of race to electrocardiographic patterns in elite American football players. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(23):2250-5.
- Lewis JF. Considerations for racial differences in the athlete's heart and related cardiovascular disease. *Cardiol Clin*. 1997;15(3):485-91.
- Alpert BS, Flood NL, Strong WB, et al. Responses to ergometry exercise in a healthy biracial population of children. *J Pediatr*. 1982;101(4):538-45.
- Calhoun DA, Mutinga ML, Collins AS, Wyss JM, Oprail S. Normotensive blacks have heightened sympathetic response to cold pressor test. *Hypertension*. 1993;22(6):801-5.
- Prenais RJ, Gillum RF. U.S. epidemiology of hypertension in blacks. En: Hall WD, Saunders E, Shulman NB, editores. *Hypertension in blacks: Epidemiology, pathophysiology, and treatment*. Chicago, IL: Year Book Publishers; 1985. p. 17-36.
- Hammond IW, Devereux RB, Alderman MA, et al. The prevalence and correlation of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with complicated hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(3):639-46.
- Pluim BM, Van der Laarse A, Vliegen HW, Brusckhe AVG, Van der Wall EE. Left ventricular hypertrophy: pathology

- versus physiology. En: Van der Wall EE, Van der Kaarse A, Pluim BM, Brusckhe AVG, editores. Left ventricular hypertrophy: Physiology versus pathology. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1999. p. 65-84.
37. Gwathmey JK, Slawsky MT, Perreault CL, Briggs GM, Morgan JP, Wei JY. Effect of exercise conditioning on excitation-contraction coupling in aged rats. *J Appl Physiol*. 1990;69(4):1366-71.
 38. Natali AJ, Wilson LA, Peckham M, Turner DL, Harrison SM, White E. Different regional effects of voluntary exercise on the mechanical and electrical properties of rat ventricular myocytes. *J Physiol*. 2002;541(Pt 3):863-75.
 39. Hart G. Exercise-induced cardiac hypertrophy: a substrate for sudden death in athletes? *Exp Physiol*. 2003;88(5):639-44.
 40. Holly RG, Shaffrath JD, Amsterdam EA. Electrocardiographic alterations associated with the hearts of athletes. *Sports Med*. 1998;25(3):139-48.
 41. Palatini P, Maraglino G, Sperti G, et al. Prevalence and possible mechanisms of ventricular arrhythmias in athletes. *Am Heart J*. 1985;110(3):560-7.
 42. Biffi A, Pelliccia A, Verdile L, et al. Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(3):446-52.
 43. Viitasalo MT, Kala R, Eisalo A. Ambulatory electrocardiograph recording in endurance athletes. *Br Heart J*. 1982;47(3): 213-20.
 44. Talan DA, Bauernfeind RA, Ashley WW, et al. Twenty-four hour continuous ECG recordings in long-distance runners. *Chest*. 1982;82(1):19-24.
 45. Maron BJ, Pelliccia A, Sparito A, et al. Reduction in left ventricular wall thickness after deconditioning in highly trained Olympic athletes. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(7): 1881-4.
 46. Biffi A, Maron BJ, Verdile L, et al. Impact of physical deconditioning on ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(5):1053-8.
 47. Biffi A, Maron BJ, Di Giacinto B, et al. Relation between training-induced left ventricular hypertrophy and risk for ventricular tachyarrhythmias in elite athletes. *Am J Cardiol*. 2008;101(12):1792-5.
 48. Furlanello F, Bettini R, Cozzi F, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in athletes. *Ann N Y Acad Sci*. 1984;427:253-79.
 49. Witzke DJ, Kaye MP. Hypertrophic cardiomyopathy induced by administration of nerve growth factor [resumen]. *Circulation*. 1976;53(Suppl II):II-88.
 50. Ostman I, Sjostund NO, Swedin G. Cardiac norepinephrine turnover and urinary catechol excretion in trained and untrained rats during rest and exercise. *Acta Physiol Scand*. 1972;86(3):299-310.
 51. Laks MM, Morady F, Swan HJC. Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog. *Chest*. 1973;64(1):75-8.
 52. Cohen J. Role of endocrine factors in the pathogenesis of cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 1974;35(2 Suppl II):49-57.
 53. Alderman EL, Harrison DC. Myocardial hypertrophy resulting from low dosage isoproterenol administration in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1971;136(1):268-75.
 54. Blaufuss AH, Laks MM, Garner D, Ishimoto BM, Criley JM. Production of ventricular hypertrophy simulating idiopathic hypertrophic subaortic stenosis (IHSS) by subhypertensive infusion of norepinephrine (NE) in the conscious dog [resumen]. *Clin Res*. 1975;23(1):77A.
 55. Greiwe JS, Hickner RC, Shah SD, Cryer PE, Holloszy JO. Norepinephrine response to exercise at the same relative intensity before and after endurance training. *J Appl Physiol*. 1999;86(2):531-5.
 56. Sagnol M, Claustre J, Cotter-Emard JM, et al. Plasma free and sulphated catecholamines after ultra-long exercise and recovery. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1990;60(2): 91-7.
 57. Rost R. The athlete's heart: historical perspectives – solved and unsolved problems. *Cardiol Clin*. 1997;15(3): 493-512.
 58. Landry F, Bouchard C, Dumesnil J. Cardiac dimension changes with endurance training: indications of a genotype dependency. *JAMA*. 1985;254(1):77-80.
 59. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation*. 1997;96(3):741-7.