

Artículo original

# Brecha de sexo en la miocardiopatía hipertrófica

Fernando Montenegro Sá<sup>a,\*</sup>, Margarida Oliveira<sup>b</sup>, Adriana Belo<sup>c</sup>, Joana Correia<sup>a</sup>, Olga Azevedo<sup>b</sup>, João Morais<sup>a</sup> e investigadores del Registo Português de Miocardiopatía Hipertrófica



<sup>a</sup> Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Cardiologia, Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, Portugal

<sup>c</sup> Centro Nacional de Coleção de Dados em Cardiologia (CNCDC), Coimbra, Portugal

Historia del artículo:

Recibido el 7 de agosto de 2019

Aceptado el 15 de enero de 2020

On-line el 4 de mayo de 2020

Palabras clave:

Miocardiopatía hipertrófica

Insuficiencia cardíaca

Muerte súbita cardíaca

RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Se han analizado las diferencias por sexo en múltiples enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, el impacto en la miocardiopatía hipertrofia (MCH) no está claro. Nuestro objetivo es caracterizar las diferencias en mortalidad total y cardiovascular en función del sexo en un registro de MCH.

**Métodos:** Se incluyó a 1.042 pacientes (el 41% mujeres, n = 429) de un registro nacional de MCH. La media de edad al diagnóstico fue  $53 \pm 16$  años y el seguimiento medio,  $65 \pm 75$  meses. Al diagnóstico, las mujeres eran mayores ( $56 \pm 16$  frente a  $51 \pm 15$  años;  $p < 0,001$ ), eran más las sintomáticas (el 56,4 frente al 51,7%;  $p < 0,001$ ) y con insuficiencia cardíaca (el 42,0 frente al 24,2%;  $p < 0,001$ ), disfunción diastólica (el 75,2 frente al 64,1%;  $p = 0,001$ ), insuficiencia mitral moderada/grave (el 33,4 frente al 21,7%;  $p = 0,003$ ), y tenían cifras más altas de BNP (920 [366-2.412] frente a 487 [170-1.087] mg/dl;  $p < 0,001$ ). A las mujeres se les realizaron menos pruebas de estrés y resonancia magnética cardíaca. Las mortalidades total (el 8,4 frente al 5,0%;  $p = 0,026$ ) y cardiovascular (el 5,5 frente al 2,2%;  $p = 0,004$ ) fueron mayores entre las mujeres.

**Resultados:** La regresión de riesgos proporcionales de Cox mostró que el sexo femenino era un predictor independiente de mortalidad total (HR = 2,05; IC95%, 1,11-3,78;  $p = 0,021$ ) y mortalidad cardiovascular (HR = 3,16; IC95%, 1,25-7,99;  $p = 0,015$ ). Las mujeres sufrieron más muertes por insuficiencia cardíaca (el 2,6 frente al 0,8%;  $p = 0,024$ ). A pesar de un riesgo similar de muerte súbita cardíaca (MSC), el número de implantes de desfibrilador automático implantable (DAI) fue menor en mujeres (el 10,9 frente al 15,6%;  $p = 0,032$ ) y, entre los pacientes sin DAI, la MSC fue mayor en las mujeres (el 1,8 frente al 0,4%;  $p = 0,031$ ).

**Conclusiones:** En este registro, el sexo femenino fue un predictor independiente de muerte total y cardiovascular, más frecuentemente relacionada con insuficiencia cardíaca. A pesar de un riesgo similar de MSC, las mujeres fueron infratratadas con DAI. Estos hallazgos resaltan la necesidad de una mejora en el enfoque clínico para las mujeres con MCH.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## The sex gap in hypertrophic cardiomyopathy

ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Key sex differences have been explored in multiple cardiac conditions. However, sex impact in hypertrophic cardiomyopathy outcome is unclear. We aimed to characterize sex impact in overall and cardiovascular (CV) mortality in a nationwide hypertrophic cardiomyopathy registry.

**Methods:** We analyzed 1042 adult patients, 429 (41%) women, from a national registry of hypertrophic cardiomyopathy, with mean age at diagnosis  $53 \pm 16$  years and a mean follow-up of  $65 \pm 75$  months. At baseline, women were older ( $56 \pm 16$  vs  $51 \pm 15$  years;  $P < .001$ ), more symptomatic (56.4%, vs 51.7%;  $P < .001$ ) and had more heart failure (42.0% vs 24.2%.  $P < .001$ ), diastolic dysfunction (75.2% vs 64.1%  $P = .001$ ), moderate/severe mitral regurgitation (33.4% vs 21.7%;  $P = .003$ ), and higher B-type natriuretic peptide levels (920 [366-2412] mg/dL vs 487 [170-1087] mg/dL;  $P < .001$ ). Women underwent fewer stress tests and cardiac magnetic resonance.

**Results:** Kaplan-Meier survival curves showed higher overall (8.4% vs 5.0%;  $P = .026$ ) and CV mortality (5.5% vs 2.2%;  $P = .004$ ) in women. Cox proportional hazard regression showed that female sex was an independent predictor of overall (HR, 2.05; 95%CI, 1.11–3.78;  $P = .021$ ) and CV mortality (HR, 3.16; 95%CI, 1.25–7.99;  $P = .015$ ). Women had more heart failure-related death (2.6% vs 0.8%,  $P = .024$ ). Despite similar sudden cardiac death (SCD) risk, women received fewer implantable cardioverter-defibrillators

Keywords:

Hypertrophic cardiomyopathy

Heart failure

Sudden cardiac death

\* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, Centro Hospitalar de Leiria, Rua das Olhalvas, Leiria 2410-197, Portugal.  
Correo electrónico: [fernando.m.sa@gmail.com](mailto:fernando.m.sa@gmail.com) (F. Montenegro Sá).

(10.9% vs 15.6%;  $P = .032$ ) and, in patients without cardioverter-defibrillators, SCD occurred more commonly in women (1.8% vs 0.4%;  $P = .031$ ).

**Conclusions:** In this nationwide registry, female sex was an independent predictor of overall and CV-related death, with more heart failure-related death. Despite similar SCD risk, women were undertreated with implantable cardioverter-defibrillators. These data highlight the need for an improved clinical approach in women with HCM.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

CV: cardiovascular  
DAI: desfibrilador automático implantable  
IC: insuficiencia cardiaca  
MCH: miocardiopatía hipertrófica  
MSC: muerte súbita cardiaca  
TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo

## INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se define por un grosor aumentado de la pared del ventrículo izquierdo (VI) que no se explica por unas condiciones de carga anómalas<sup>1</sup>. Tiene una incidencia anual de 0,3–0,5/100.000 personas y se transmite mayormente como rasgo autosómico dominante, aunque se ha descrito un pequeño predominio en el sexo masculino<sup>2,3</sup>. La guía vigente indica que esto puede reflejar sesgo en las estrategias de cribado y en los modificadores genéticos y hormonales<sup>1</sup>.

Las diferencias sexuales tienen implicaciones claras en muchas enfermedades cardiacas<sup>4–6</sup>. No obstante, en la MCH estas diferencias no se han identificado claramente. Estudios previos mostraron que es posible que las mujeres no solo estén infrarrepresentadas en las cohortes de MCH, ya que al parecer también en una fase más tardía de la enfermedad presentan más obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) y más síntomas<sup>4</sup>. Recientemente, un estudio realizado con población estadounidense ha sido el primero en observar que las mujeres con MCH pueden tener un peor pronóstico<sup>7</sup>.

El objetivo del presente estudio es caracterizar las diferencias por sexo en la mortalidad total y cardiovascular (CV) en un gran registro nacional de MCH en la Unión Europea<sup>8</sup>.

## MÉTODOS

### Registro Portugués de Miocardiopatía Hipertrófica

El Registro Portugués de Miocardiopatía Hipertrófica es un registro observacional, retrospectivo, multicéntrico y de ámbito nacional. Los criterios de inclusión fueron tener más de 18 años en el momento de la inclusión y MCH según la define la Sociedad Europea de Cardiología, es decir, hipertrofia del VI sin causa aparente con un grosor de la pared del VI  $\geq 15$  mm según técnicas de diagnóstico por imagen<sup>1</sup>. Los criterios de exclusión fueron hipertensión de grado  $\geq 2$ , estenosis aórtica entre moderada y grave, diagnóstico previo de enfermedad sistémica o cardiaca y síndrome metabólico o multiorgánico relacionado con la hipertrofia del VI. Se pidió a los centros que incluyeran a todos los pacientes con un diagnóstico de MCH seguidos en el centro hasta abril de 2015, actualmente o en el pasado (sin límite de tiempo retrospectivo), incluidos los ya fallecidos en el momento de entrar a formar parte del estudio. El tiempo de seguimiento se definió como el tiempo transcurrido desde la

evaluación inicial realizada en el centro hasta la última evaluación o la defunción. El Registro Portugués de Miocardiopatía Hipertrófica recogió datos sociodemográficos y clínicos relacionados con los antecedentes clínicos, el cuadro clínico, las pruebas diagnósticas, la exclusión por fenocopia, el tratamiento, el seguimiento y los eventos ocurridos durante el seguimiento. La obstrucción del TSVI se definió como la presencia de un gradiente de TSVI  $\geq 30$  mmHg. El consentimiento informado se obtuvo de pacientes vivos o de un representante de los pacientes fallecidos. Esta investigación se ajusta a los principios definidos en la Declaración de Helsinki y fue aprobada por el Centro nacional de protección de datos y los comités éticos locales. Sobre el Registro Portugués de Miocardiopatía Hipertrófica<sup>8,9</sup> ya se han publicado más detalles.

### Resultados en la miocardiopatía hipertrófica

Se definieron 2 objetivos principales: *a*) mortalidad total, y *b*) mortalidad CV durante el seguimiento. La mortalidad CV se definió como la muerte súbita cardiaca (MSC) o la muerte relacionada con ictus, infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca (IC). La guía sobre IC de la Sociedad Europea de Cardiología de 2016 definía la IC como el síndrome clínico causado por una anomalía estructural o funcional que origina un menor gasto cardiaco o la elevación de las presiones intracardiacas en reposo o durante el esfuerzo<sup>10</sup>. La MSC o el equivalente de MSC fue un objetivo secundario definido como cualquier MSC, reanimación satisfactoria de la MSC o tratamiento apropiado de desfibrilación mediante desfibrilador automático implantable (DAI). Teniendo en cuenta que antes de 2014 se trataba a los pacientes con MCH según las guías previas sobre implante de DAI en prevención primaria de la MSC, para calcular el riesgo de MSC de los pacientes con MCH se aplicaron los factores de riesgo de MSC clásicos<sup>11</sup>. Además, también se evaluó la puntuación de riesgo de MSC en la MCH y se clasificó a los pacientes según el riesgo de MSC a 5 años ( $< 4\%$ ,  $\geq 4$  y  $< 6\%$  o  $\geq 6\%$ )<sup>1</sup>.

### Análisis estadístico

Las variables categóricas expresan frecuencias y variables continuas como la media  $\pm$  desviación estándar o la mediana [intervalo intercuartílico]. Las pruebas de la  $\chi^2$  o de Fisher se utilizaron para comparar las variables categóricas, y para las continuas, la prueba de la *t* de Student, ANOVA o equivalentes no paramétricos. Los análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox evaluaron la relación entre el sexo y el momento de la muerte por cualquier causa o por causa CV. Para el análisis de la supervivencia, se creó un modelo multivariante con curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier y se hicieron comparaciones mediante *log-rank test*. Todos los valores de *p* eran bilaterales y se consideraron significativos los  $< 0,05$ .

## RESULTADOS

Este estudio contó con 1.042 pacientes adultos con MCH de 29 centros participantes; 429 (41,2%) eran mujeres. La media de

**Tabla 1**  
Características basales de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica

	Varones (n = 613)	Mujeres (n = 429)	p
Edad (años)	51,2 ± 15,7	56,4 ± 17,0	< 0,001
Índice de masa corporal	27,3 ± 3,8	27,0 ± 5,0	0,421
Paciente índice	543 (88,6)	366 (85,3)	0,120
Antecedentes familiares de MCH	175 (28,5)	149 (34,7)	0,005
Síntomas	317 (51,7)	242 (56,4)	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	148 (24,2)	180 (42,0)	< 0,001
NYHA III/IV entre los pacientes con insuficiencia cardiaca	16 (10,8)	29 (16,1)	0,081
Fracción de eyección del VI (%)	64,3 ± 11,1	65,6 ± 11,0	0,183
Grosor máximo de la pared del VI (mm)	19,5 ± 4,9	19,4 ± 4,5	0,764
Obstrucción del TSVI	205 (33,4)	160 (37,3)	0,223
Obstrucción en reposo	176 (28,7)	147 (34,3)	0,066
Obstrucción en esfuerzo	29 (4,7)	13 (3,0)	0,104
Gradiente del TSVI (mmHg)	14,6 ± 15,5	16,9 ± 15,9	0,088
Insuficiencia mitral (moderada o grave)	133 (21,7)	143 (33,3)	0,003
Disfunción diastólica	393 (64,1)	323 (75,2)	< 0,001
Enfermedad coronaria	41 (6,7)	11 (2,6)	0,003
Fibrilación auricular	160 (26,1)	128 (29,8)	0,184
MSC recuperada	8 (1,3)	6 (1,4)	0,897
Hipertensión	264 (43,1)	217 (50,6)	0,007
Enfermedad renal crónica	20 (3,3)	13 (3,0)	0,823
Enfermedad cerebrovascular	15 (2,4)	17 (4,0)	0,166
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	46 (7,5)	31 (7,6)	0,851
Enfermedades neoplásicas	19 (3,1)	12 (2,8)	0,768

MCH: miocardiopatía hipertrófica; MSC: muerte súbita cardiaca; NYHA: *New York Heart Association*; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

edad al diagnóstico fue 53 ± 16 años. Se siguió a los pacientes entre 1975 y 2015, y la media de seguimiento fue 65 ± 75 meses. El número de casos por centro y la distribución demográfica por centro se han publicado en un ensayo previo<sup>8</sup>.

En la **tabla 1** se describen todas las características basales relevantes en el diagnóstico, clasificadas por sexo. En el momento del diagnóstico las mujeres eran mayores (56 ± 16 frente a 51 ± 15 años;  $p < 0,001$ ) y había más sintomáticas (el 56,4 frente al 51,7%;  $p < 0,001$ ), referían con mayor frecuencia que los varones disnea (el 47,7 frente al 28,6%;  $p < 0,001$ ) y palpitaciones (el 26,0 frente al 17,6%;  $p = 0,002$ ), pero no síncope (el 10,3 frente al 10,8%;  $p = 0,823$ ). No se observaron diferencias relacionadas con la prevalencia de fibrilación auricular (el 11,2 frente al 12,1%;  $p = 0,419$ ). El diagnóstico de IC fue más frecuente entre las mujeres (el 42,0 frente al 24,2%;  $p < 0,001$ ), igual que la insuficiencia mitral (moderada o grave en el 33,4 frente al 21,7%;  $p = 0,003$ ) y la disfunción diastólica (el 75,2 frente al 64,1%;  $p = 0,001$ ). En las mujeres fue mayor la concentración de péptido natriurético cerebral en el diagnóstico (mediana, 920 [366-2.412] frente a 487 [170-1.087] mg/dl;  $p < 0,001$ ). La hipertensión también fue más prevalente entre las mujeres (el 50,6 frente al 43,1%;  $p = 0,007$ ), aunque la enfermedad coronaria fue más frecuente en los varones (el 2,6 frente al 6,7%;  $p = 0,003$ ).

Se realizó un electrocardiograma (ECG) a todos los pacientes y un ecocardiograma transtorácico al 99,7% (n = 609) de los varones y el 99,3% (n = 426) de las mujeres ( $p = 0,654$ ). No obstante, a las mujeres se les realizaron menos pruebas de esfuerzo (el 36,5 frente al 46,6%;  $p = 0,001$ ), ecocardiogramas de esfuerzo (el 13,7 frente al 19,4%;  $p = 0,018$ ) y resonancias magnéticas cardiacas (el 41,7 frente al 49,1%;  $p = 0,020$ ). Los datos del ECG, la ecocardiografía de esfuerzo y la resonancia magnética cardiaca se muestran en la **tabla 1 del material adicional**.

Se constató una tendencia a mayor frecuencia de obstrucción del TSVI en reposo entre las mujeres (el 36,3 frente al 30,7%;  $p = 0,066$ ). La frecuencia de obstrucción del TSVI en esfuerzo fue similar en ambos sexos, pero es posible que se infradiagnosticara a las mujeres, ya que estas se sometían a ecocardiografía de esfuerzo con menor frecuencia. A las mujeres se les realizaron más ablaciones septales con alcohol que a los varones (el 3,5 frente al 1,3%;  $p = 0,018$ ), pero la frecuencia de miectomías fue similar en ambos sexos (el 6,0 frente al 6,0%;  $p = 0,987$ ). Todas las medidas terapéuticas se resumen en la **tabla 2**. Todos los DAI se implantaron siguiendo las recomendaciones vigentes en el momento del implante.

Se realizaron pruebas genéticas al 51% de la población del estudio (n = 528). El 59% eran varones y el 41%, mujeres; no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de pruebas genéticas realizadas a cada sexo (309/613 varones [50%] frente a 219/429 mujeres [51%];  $p = 0,96$ ). Con respecto a los resultados de las pruebas, el 40% (n = 210) de las pruebas identificaron una mutación patógena o presuntamente patógena<sup>9</sup>. El número de pruebas positivas tampoco difirió entre ambos sexos. Todos los datos genéticos del registro se han analizado en un ensayo de Lopes et al.<sup>9</sup> publicado recientemente. La exclusión activa de fenocopias fue más frecuente en los centros de gran volumen, aunque de modo similar en ambos sexos, tal como se había publicado anteriormente<sup>8,9</sup>.

A las mujeres se les realizaron menos implantes de DAI (el 10,9 frente al 15,6%;  $p = 0,032$ ) (**tabla 2**) a pesar de un riesgo similar de MSC según los factores de riesgo de MSC clásicos y no clásicos (**tabla 3**). Con respecto a los factores de riesgo de MSC clásicos, eran iguales en varones y mujeres la prevalencia de síncope sin causa aparente (el 10,8 frente al 10,3%;  $p = 0,823$ ), la taquicardia ventricular no sostenida (el 23,0 frente al 19,5%;  $p = 0,193$ ), el

**Tabla 2**  
Intervenciones terapéuticas en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

	Varones (n = 613)	Mujeres (n = 429)	p
Bloqueadores beta	290 (47,3)	179 (41,7)	0,117
Antagonistas del calcio	144 (23,5)	118 (27,5)	0,083
IECA/ARA-II	126 (20,6)	100 (23,3)	0,255
Disopiramida	12 (2,0)	7 (1,6)	0,677
Amiodarona	82 (13,4)	69 (16,1)	0,244
Implante de marcapasos	47 (7,7)	45 (10,5)	0,131
Desfibrilador automático implantable	94 (15,3)	46 (10,7)	0,032
Para prevención secundaria	8 (1,5)	6 (1,5)	0,949
Anticoagulación	153 (25,4)	139 (29,1)	0,188
Miectomía quirúrgica	37 (6,0)	26 (6,0)	0,987
Ablación septal con alcohol	8 (1,3)	15 (3,5)	0,043
Miectomía quirúrgica o ablación septal con alcohol	45 (7,3)	41 (9,5)	0,201
En pacientes con obstrucción (tratados/total)	45/205 (22,0)	41/160 (25,6)	0,412

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Los valores expresan n (%).

**Tabla 3**  
Factores de riesgo de muerte súbita cardiaca en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica

	Varones (n = 613)	Mujeres (n = 429)	p
<i>Factores de riesgo clásicos y no clásicos</i>			
Síncope sin causa aparente	56 (9,1)	39 (9,1)	0,823
Antecedentes familiares de MSC	117 (19,1)	114 (26,6)	0,002
Taquicardia ventricular no sostenida	129 (25,1)	74 (21,0)	0,158
<i>Factores de riesgo clásicos</i>			
Respuesta anómala de la presión arterial en la prueba de esfuerzo	30/341 (8,8)	19/192 (9,9)	0,251
Grosor máximo de la pared del VI $\geq$ 30 mm	49 (8,1)	12 (2,8)	0,066
<i>Factores de riesgo no clásicos</i>			
Edad en la evaluación inicial (años)	51,2 $\pm$ 15,7	56,4 $\pm$ 17,0	< 0,001
Grosor máximo de la pared del VI (mm)	19,5 $\pm$ 4,9	19,4 $\pm$ 4,5	0,764
Gradiente máximo del TSVI en reposo (mmHg)	42,0 $\pm$ 40	50,0 $\pm$ 45	0,059
Diámetro de la aurícula izquierda (mm)	44,9 $\pm$ 8	42,9 $\pm$ 7	< 0,001

MSC: muerte súbita cardiaca; TSVI: tracto de salida del VI; VI: ventrículo izquierdo. Los valores expresan n (%) o media  $\pm$  desviación estándar.

grosor máximo de la pared del VI  $\geq$  30 mm (el 8,1 frente al 2,8%;  $p = 0,066$ ) y la respuesta anómala de la presión arterial al ejercicio (el 8,8 frente al 9,9%;  $p = 0,668$ ), aunque las mujeres presentaban más antecedentes familiares de MSC (el 28,6 frente al 20,1%;

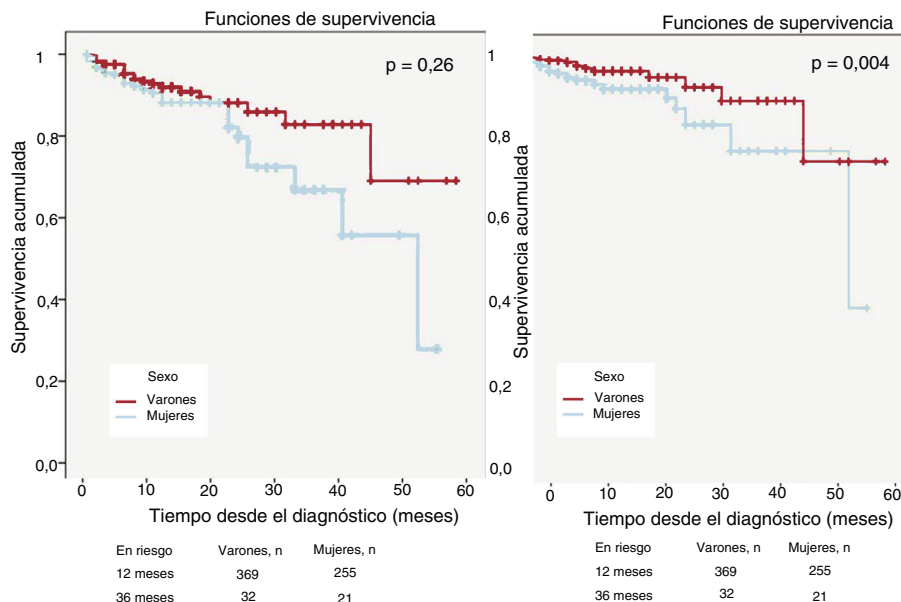
$p = 0,002$ ). En general, el número medio de factores de riesgo de MSC clásicos fue similar en varones y mujeres (el 0,7 frente al 0,7%;  $p = 0,575$ ), así como la prevalencia de pacientes con por lo menos 1 factor de riesgo clásico (el 43,9 frente al 46,8%;  $p = 0,352$ ). Considerando a los pacientes con 1 o más factores de riesgo de MSC clásicos y en consecuencia potencialmente idóneos para DAI, se observó que el número total de implantes de DAI no era alto en ninguno de los sexos. No obstante, se identificó una tendencia estadísticamente significativa hacia un menor número de implantes en las mujeres (el 23,4% [46/197] frente al 31,8% [84/264];  $p = 0,045$ ).

Con respecto a los factores de riesgo incluidos en la puntuación actualmente recomendada para la clasificación del riesgo de MSC (la escala de riesgo de MSC en la MCH) varones y mujeres presentaban similares gradientes máximos del TSVI en reposo (42,0  $\pm$  40 frente a 50,0  $\pm$  45 mmHg;  $p = 0,059$ ), aunque en los varones era mayor el diámetro de la aurícula izquierda (42,9  $\pm$  7 frente a 44,9  $\pm$  8 mm;  $p < 0,001$ ) y el grosor máximo de la pared del VI (17,7  $\pm$  4 frente a 18,4  $\pm$  5 mm;  $p = 0,041$ ). Como ya se ha comentado, las mujeres eran mayores (56  $\pm$  16 frente a 51  $\pm$  15 años;  $p < 0,001$ ). No obstante, el riesgo de MSC a 5 años fue similar en varones y mujeres según la escala de riesgo de MSC en la MCH, sin

**Tabla 4**  
Puntuación de riesgo de MSC en la miocardiopatía hipertrófica, estratificada por sexo

	Varones (n = 179)	Mujeres (n = 143)	p
Puntuación general de riesgo de MSC a los 5 años (%)	4,33 $\pm$ 4,3	3,63 $\pm$ 3,0	0,090
Puntuación de riesgo de MSC a los 5 años < 4%	117 (65,4)	104 (72,7)	0,359
Puntuación de riesgo de MSC a los 5 años del 4-6%	30 (16,8)	18 (12,6)	
Puntuación de riesgo de MSC a los 5 años > 6%	33 (18,4)	20 (14,0)	

MSC: muerte súbita cardiaca. Los valores expresan n (%) o media  $\pm$  desviación estándar.



**Figura 1.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Supervivencia total acumulada y supervivencia cardiovascular en función del tiempo desde el diagnóstico en ambos sexos. La supervivencia de las mujeres fue inferior.

**Tabla 5**

Causas cardiovasculares de muerte y equivalentes de muerte súbita cardíaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

	Varones (n = 613)	Mujeres (n = 429)	p
<i>Muerte cardiovascular</i>	13 (2,1)	23 (5,4)	0,004
Muerte relacionada con insuficiencia cardíaca	5 (0,8)	11 (2,6)	0,024
Muerte relacionada con infarto de miocardio	2 (0,3)	2 (0,5)	0,719
Muerte relacionada con ictus	1 (0,2)	2 (0,5)	0,782
MSC	5 (0,8)	8 (1,9)	0,133
<i>Equivalente de MSC</i>			
Descarga apropiada del DAI	11 (2,3)	6 (1,4)	0,305
MSC recuperada	2 (0,3)	1 (0,2)	0,369
MSC o equivalente de MSC	18 (3,0)	15 (3,5)	0,611

DAI: desfibrilador automático implantable; MSC: muerte súbita cardíaca.

Los valores expresan n (%)

**Tabla 6**

Causas cardiovasculares de muerte y equivalentes de muerte súbita cardíaca en pacientes con miocardiopatía hipertrófica con y sin desfibrilador automático implantable

Con DAI	Varones (n = 94)	Mujeres (n = 46)	p
<i>Muerte cardiovascular</i>	4 (4,4)	3 (6,6)	0,523
Muerte relacionada con insuficiencia cardíaca	1 (1,1)	2 (4,4)	0,208
Muerte relacionada con infarto de miocardio	0	0	—
Muerte relacionada con ictus	0	0	—
MSC	3 (3,2)	1 (2,2)	0,734
<i>Equivalente de MSC</i>			
Descargas apropiadas del DAI	11 (11,7)	6 (13,0)	0,719
MSC recuperada	2 (2,1)	1 (2,2)	0,986
MSC o equivalente de MSC	16 (17,0)	8 (17,4)	0,895
Sin DAI	Varones (n = 519)	Mujeres (n = 383)	p
<i>Muerte cardiovascular</i>	9 (1,7)	20 (5,2)	0,003
Muerte relacionada con insuficiencia cardíaca	4 (0,8)	9 (2,3)	0,046
Muerte relacionada con infarto de miocardio	2 (0,4)	2 (0,5)	0,760
Muerte relacionada con ictus	1 (0,2)	2 (0,5)	0,396
MSC	2 (0,4)	7 (1,8)	0,031

DAI: desfibrilador automático implantable; MSC: muerte súbita cardíaca.

Los valores expresan n (%).

diferencias en la puntuación media o las categorías de clasificación del riesgo entre sexos (tabla 4). En el grupo de pacientes potencialmente idóneos para DAI, es decir, aquellos con una puntuación de riesgo de MSC en la MCH  $\geq 4\%$ , las mujeres recibieron menos DAI que los varones, y esta diferencia también representó una tendencia estadísticamente significativa (12/38 mujeres [31,6%] frente a 29/63 varones [46,1%];  $p = 0,046$ ).

La mortalidad fue del 6,3% ( $n = 65$ ) y la mortalidad CV, del 3,7% ( $n = 39$ ). El análisis de Kaplan-Meier (figura 1) mostró una mayor mortalidad total (el 8,4 frente al 5,0%;  $p = 0,026$ ) y CV (el 5,5 frente al 2,2%;  $p = 0,004$ ) en las mujeres que en los varones. También se identificó mayor mortalidad total entre los pacientes que en el momento del diagnóstico tenían más de 60 años (el 6,1 frente al 3,53%;  $p = 0,033$ ), antecedentes familiares positivos de MSC (el 8,6 frente al 5,1%;  $p = 0,016$ ) y disfunción sistólica (el 9,8 frente al 4,7%;  $p = 0,004$ ). Tras realizar un modelo multivariante, que incluyó un ajuste por las variables asociadas con mortalidad y todas las variables con diferencias estadísticamente significativas entre sexos (tabla 1), el sexo femenino mantuvo la asociación independiente con la mortalidad total (hazard ratio [HR] = 2,05; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,11-3,75;  $p = 0,021$ ) y la mortalidad CV (HR = 3,16; IC95%, 1,25-7,99;  $p = 0,015$ ).

Las mayores mortalidad total y CV observadas entre las mujeres se deben principalmente a una mayor frecuencia de la mortalidad relacionada con IC (el 2,6 frente al 0,8%;  $p = 0,024$ ) (tabla 5). La MSC en mujeres fue numéricamente superior, aunque no estadísticamente significativa (el 1,9 frente al 0,8%;  $p = 0,133$ ). También se observó que no había diferencias significativas en los equivalentes a MSC (el 3,0 frente al 3,5%;  $p = 0,611$ ) (tabla 5).

Dadas las diferencias entre ambos sexos en el número de implantes de DAI, la tabla 6 presenta datos relativos a las causas CV de la muerte de pacientes con y sin DAI. Entre los pacientes con DAI (94 varones y 46 mujeres), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. En la tabla 2 del material adicional se muestran las características basales de los pacientes sin DAI: a las mujeres se les diagnosticaba más a menudo IC (el 42,8 frente al 26,9%;  $p = 0,002$ ) e insuficiencia mitral entre moderada y grave (el 19,2 frente al 11,5%;  $p = 0,044$ ). No obstante, no se identificaron otras diferencias por edad ( $54 \pm 19$  frente a  $49 \pm 18$  años;  $p = 0,066$ ) o por cualquier otra enfermedad concomitante que pudiera explicar un menor número de implantes de DAI.

Si se analiza la MSC clasificada mediante la escala de riesgo de MSC en la MCH, se constata que los pacientes de ambos sexos no sufrieron la MSC cuando se hallaban en la categoría de bajo riesgo. Se constató MSC en 1 mujer (1/18, 5,6%) y 1 varón (1/30, 3,0%) de la categoría de riesgo intermedio ( $p = 0,71$ ) y 3 mujeres (3/20, 15,0%) y 2 varones (2/33, 6,0%) de la categoría de alto riesgo ( $p = 0,28$ ).

## DISCUSIÓN

En este registro multicéntrico de MCH, las mujeres tenían un peor pronóstico, con mayores mortalidades total y CV. En el análisis multivariante, el sexo femenino era un predictor independiente de mortalidad. En mujeres era mayor la frecuencia de muerte relacionada con IC. A pesar de tener un riesgo de MSC similar al de los varones, a las mujeres se les realizaron menos implantes de DAI.

En estudios sobre MCH, se incluye con mayor frecuencia a varones que a mujeres<sup>7,8,12</sup>, pero actualmente se desconoce si la MCH es un reflejo de modificadores genéticos y hormonales, que harían a los varones más vulnerables a la penetrancia de la enfermedad, o un sesgo en las estrategias de cribado/diagnóstico que llevarían a un infradiagnóstico o un diagnóstico tardío en las mujeres<sup>13</sup>. Perez-Sanchez et al.<sup>14</sup> informaron de que el sexo

masculino era un factor que llevaba a un diagnóstico precoz en pacientes con mutaciones en el sarcómero, pero no detectaron diferencias por sexo en el pronóstico. Más de la mitad de la población incluida en el registro se sometió a pruebas genéticas<sup>9</sup>, y los resultados de estas pruebas coincidían con los registros de MCH publicados anteriormente<sup>15</sup>. No había diferencias entre sexos con respecto al número de pruebas realizadas o los resultados de las pruebas<sup>9</sup>. Lo mismo sirve para la exclusión de fenocopias<sup>8,9</sup>. En 2005, Olivotto et al.<sup>12</sup> mostraron un predominio de MCH en el sexo masculino sobre el femenino (3:2). A los varones se les diagnosticaba más a menudo de forma fortuita en la exploración clínica sistemática que a las mujeres (el 41 frente al 23%), en quienes el diagnóstico se establecía más tarde ( $38 \pm 18$  frente a  $47 \pm 23$  años), principalmente tras el inicio de los peores síntomas (clase NYHA,  $1,8 \pm 0,8$  frente a  $1,4 \pm 0,6$ ). Estas observaciones fueron corroboradas por otros estudios<sup>14,16</sup>, y hace poco Geske et al.<sup>7</sup> han obtenido las mismas conclusiones en una cohorte de 3.673 pacientes estadounidenses: solo el 45,2% eran mujeres y las diagnosticaron en una fase más sintomática y avanzada de la enfermedad. Según estos resultados, puede especularse que las mujeres estén infrarrepresentadas en las cohortes de MCH a causa de un menor conocimiento de la enfermedad CV en mujeres<sup>17,18</sup>, de la menor participación en los programas de cribado, realizados principalmente a varones atletas jóvenes<sup>19</sup>, de una demora en la búsqueda de ayuda médica ante la presencia de síntomas<sup>13</sup> y de la menor disposición de los médicos a realizar procedimientos diagnósticos a mujeres, un fenómeno del que ya se ha hablado en otras enfermedades CV<sup>13</sup>. Además, la información constante sobre el predominio del sexo masculino en las cohortes de MCH y la atención social y de los medios de comunicación a la MCH como una de las principales causas no identificadas de MSC en varones atletas jóvenes<sup>18,20</sup> pueden haber contribuido al mayor conocimiento de la MCH en los varones, pero no en las mujeres, y a la idea equivocada entre los médicos de una forma más grave de enfermedad en los varones.

Las mujeres presentan con mayor frecuencia IC, así como disfunción diastólica, insuficiencia mitral, peor concentración de péptido natriurético cerebral y tendencia a un mayor gradiente máximo en el TSVI. Geske et al.<sup>7</sup> informaron de que las mujeres tienen una fisiología más obstructiva, lo cual coincide con las observaciones del presente estudio, y se ha visto que la IC en la MCH es más frecuente en los pacientes con enfermedad obstructiva<sup>21</sup>. La IC con disfunción diastólica es más prevalente en mujeres<sup>22</sup> y también se relaciona con la hipertensión<sup>23</sup>, que también fue más habitual en mujeres en este registro. Esto puede explicar la peor función diastólica de las mujeres a pesar del mayor grosor máximo de la pared del VI observado en los varones. Por otro lado, puede que la prevalencia de obstrucción del TSVI en las mujeres se haya subestimado en este registro, ya que la ecocardiografía de esfuerzo se realizó con menor frecuencia, lo que es también signo de la existencia de un sesgo de sexo.

Este estudio halló mayores mortalidades total y CV en las mujeres, asociadas con una frecuencia significativamente mayor de mortalidad relacionada con IC. Aunque los artículos actuales indiquen una menor incidencia de mortalidad relacionada con la IC en pacientes con MCH, se identificó una mortalidad total relacionada con IC del 2,6% de las mujeres<sup>3</sup>. Según Melacini et al.<sup>24</sup> los síntomas de IC en la MCH evolucionan en 3 vías principales: a) disfunción sistólica del VI; b) obstrucción del TSVI, y c) ausencia de obstrucción con función sistólica conservada. En este tercer subgrupo de pacientes, los síntomas de IC se debían principalmente a disfunción diastólica y se identificó una evolución más acelerada hacia la IC avanzada y el resultado adverso<sup>21</sup>. Curiosamente, los pacientes con IC progresiva solían ser mujeres. Así pues, la mayor prevalencia de IC y disfunción

diastólica puede explicar la mayor mortalidad CV total y de un modo específico la mayor mortalidad relacionada con IC observada en las mujeres del registro de MCH. Las hormonas sexuales también pueden modular el fenotipo de la MCH, como en otras enfermedades CV<sup>13,25</sup>. Bhupathy et al.<sup>26</sup> demostraron una mortalidad aumentada en ratones macho alimentados con fitoestrógenos en un modelo de MCH, lo que indica un posible efecto deletéreo de los estrógenos en la MCH. Olivotto et al.<sup>12</sup> mostraron, en un ensayo longitudinal, que el sexo femenino se asociaba de manera independiente con la evolución a las clases funcionales III/IV de la NYHA o a la muerte por IC o ictus. Esto también se observó en los resultados del presente estudio con respecto a la población total. Recientemente, Geske et al.<sup>7</sup> demostraron que la supervivencia de las mujeres estadounidenses con MCH es peor que la de los varones, una relación que se mantuvo significativa en los análisis multivariantes. Este estudio corrobora estos hallazgos, pero amplía el análisis que muestra que las mortalidades total y CV eran también mayores en las mujeres europeas con MCH y que el sexo femenino seguía siendo un predictor independiente de la mortalidad total y CV en la MCH tras el modelado multivariante. Pese a ser un registro nacional, los resultados tienen un impacto internacional, ya que varios países del mundo comparten condiciones similares en el tratamiento de esta enfermedad<sup>8</sup>.

La escala de riesgo de MSC en la MCH identificó a todos los pacientes con bajo riesgo independientemente del sexo. Aunque el riesgo total de MSC fuera el mismo según los factores de riesgo tanto clásicos como no clásicos y la actual puntuación de riesgo de MSC en la MCH<sup>1,27</sup>, había una diferencia estadísticamente significativa hacia el menor número de implantes de DAI en mujeres. Otros registros también demuestran que en los varones es mayor el número total de implantes de DAI<sup>28</sup>, lo que habitualmente se explica por la mayor incidencia de cardiopatía isquémica. No obstante, cuando se analizó a los pacientes con MCH e indicación clínica de DAI, tanto por la presencia de 1 o más factores de riesgo clásicos o por una puntuación de riesgo de MSC en la MCH  $\geq 4\%$ , parecía que a las mujeres se les realizaban menos implantes de DAI que a los varones (y este es, por lo que se sabe, el primer estudio que demuestra este factor). Aunque las mujeres fueran en general mayores, la frecuencia de enfermedades concomitantes no era significativamente distinta, lo que podría haber justificado el número de implantes distinto entre sexos ([tabla 1](#) y [tabla 1 del material adicional](#)). Las mujeres eran mayores cuando sufrieron los síntomas, y la edad disminuye el impacto de algunos factores de riesgo, como la taquicardia ventricular (puesto que el riesgo conferido por estos factores es inversamente proporcional a la edad), pero la puntuación de riesgo de MSC en la MCH incluye esta variable y sigue sin justificar un menor número de implantes en mujeres.

Así pues, se especula que para las mujeres se recomiendan menos los implantes de DAI por las mismas razones ya conjeturadas de su infrarrepresentación en las cohortes de MCH, lo que lleva a los médicos a ser menos conscientes del riesgo de MSC y de la gravedad de la enfermedad en las mujeres. Debería realizarse un ensayo con mayor potencia estadística, diseñado específicamente para tratar esta cuestión y esclarecer si también se identifican diferencias en el número de implantes de DAI.

Los estudios sobre miocardiopatía dilatada también han mostrado que las mujeres se hallan infrarrepresentadas<sup>29</sup> y es menos probable que reciban un DAI comparadas con los varones, aunque sean idóneas<sup>30</sup>. Sorprendentemente, el seguimiento de pacientes con MCH mostró que entre las mujeres sin DAI la mortalidad por MSC es mayor que en los varones sin DAI. Tomados en conjunto, el infratratamiento con DAI, aunque con un riesgo de MSC similar, y la mayor frecuencia de MSC en mujeres sin DAI indican que el infratratamiento con implante de DAI tiene un

impacto pronóstico negativo en las mujeres. Estos resultados destacan que las mujeres deben ser candidatas a las mismas estrategias de prevención, en función del riesgo de MSC, que los varones. Aun no se ha determinado la prevalencia de MSC en las mujeres cuando la estrategia de prevención de MSC ofrecida a ambos sexos es la misma.

### Limitaciones del estudio

Este estudio tiene algunas limitaciones. El estudio puede proporcionar una perspectiva sesgada de la población con MCH porque, de los 29 centros que incluían a pacientes, había 3 con más de 100 pacientes cada uno. Las diferencias entre los pacientes incluidos por centro ya se han analizado en un ensayo publicado previamente: en los centros de gran volumen ( $> 100$  pacientes,  $n = 3$ ), los pacientes eran más jóvenes, con más casos de MCH hereditaria y se realizaban más pruebas genéticas, cribado hereditario y exclusión de fenocopias que en los centros de poco volumen ( $< 15$  pacientes,  $n = 16$ ). No obstante, no se observaban diferencias importantes en los resultados entre centros<sup>8</sup>.

Este estudio incluye a pacientes principalmente sintomáticos que recibieron atención médica. La frecuencia de MSC también puede haberse subestimado, ya que no se incluyó a los pacientes fallecidos antes de diagnosticarles la enfermedad. Estos factores pueden haber llevado a un sesgo en la supervivencia, ya que las formas de MCH cuya primera manifestación importante es la MSC no se incluyeron en el registro. Con respecto a los dispositivos implantados, no se registraron los motivos del implante de marcapasos, pero el número de marcapasos implantados fue similar en ambos sexos. Cuando no se implanta un DAI a un paciente, no se hace la obligada pregunta sobre si no se le propuso o el paciente lo rechazó. Los factores de riesgo no confieren un riesgo estático a lo largo del tiempo, y cuando se analizó el perfil de riesgo de MSC con factores de riesgo clásicos no se disponía de una reevaluación a lo largo del tiempo para cada paciente del registro. En consecuencia, no se pudo incluir en el análisis el tiempo expuesto a cada factor de riesgo y la variabilidad del riesgo durante la vida del paciente, lo que puede alterar la percepción sobre la población realmente en riesgo en cada momento. Además, no pudo calcularse la puntuación de riesgo de MCH de toda la población incluida, porque no se dispuso simultáneamente de todas las variables de todos los pacientes.

No fue posible obtener un análisis prospectivo de los pacientes durante todos los años ni de la correspondiente clase de la NYHA máxima. Los pacientes de más edad no suelen estar en NYHA I sin hallarse necesariamente en un estado agravado de IC, lo que puede originar el sobrediagnóstico por IC.

### CONCLUSIONES

En este registro nacional de MCH, las mujeres mostraron diferencias clínicas, terapéuticas y de pronóstico. Eran mayores y estaban más sintomáticas que los varones y su pronóstico era peor, con una mayor mortalidad CV y total, y con más defunciones relacionadas con IC. En el modelado multivariante, el sexo femenino mantuvo la asociación independiente con la mortalidad total y CV. A pesar de tener un riesgo de MSC similar al de los varones, a las mujeres se les realizaron menos implantes de DAI. Estos datos destacan la necesidad de un enfoque clínico mejorado para las mujeres con MSC, con un mayor conocimiento de la enfermedad, tratamiento específico de la IC y un número de implantes de DAI apropiado y oportuno según la clasificación del riesgo de MSC.

## ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad cardíaca hereditaria, con frecuencia transmitida como un rasgo autosómico dominante, pero con un ligero predominio masculino.
- En 2017 se informó de que, en una población estadounidense, al parecer las mujeres tenían un peor pronóstico, lo que posiblemente se relaciona con un sesgo por sexo.

## ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio demuestra que el sexo femenino de los pacientes con MCH se asocia de manera independiente con un peor pronóstico en cuanto a mortalidad total y cardiovascular.
- Las mujeres realizaron menos pruebas de esfuerzo y recibieron menos DAI pese a un riesgo de muerte súbita cardíaca similar al de los varones.
- Estos datos destacan la necesidad de cambiar el enfoque clínico actual para las mujeres con MCH, y centrar la atención en un mejor conocimiento de la enfermedad, el tratamiento específico de la IC y un número de implantes de DAI apropiado y oportuno según la clasificación del riesgo de MSC.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a J. Nicolas Lopez-Canoa su contribución lingüística y la revisión del manuscrito.

## CONFLICTO DE INTERESES

No hay conflictos de intereses que declarar.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.01.017>

## BIBLIOGRAFÍA

- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733–2779.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92:785–789.
- Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global Burden of Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Heart Fail*. 2018;6:376.
- Dey S, Flather MD, Devlin G, et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;95:20–26.
- Hsieh EM, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, et al. Sex differences in in-hospital mortality in acute decompensated heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Am Heart J*. 2012;163:430–437. e431–433.
- Araujo C, Laszczynska O, Viana M, et al. Quality of Care and 30-day Mortality of Women and Men With Acute Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:543–552.
- Geske JB, Ong KC, Siontis KC, et al. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. *Eur Heart J*. 2017;38:3434–3440.
- Cardim N, Brito D, Rocha Lopes L, et al. The Portuguese Registry of Hypertrophic Cardiomyopathy: Overall results. *Rev Port Cardiol*. 2018;37:1–10.
- Lopes LR, Brito D, Belo A, Cardim N. Genetic characterization and genotype-phenotype associations in a large cohort of patients with hypertrophic cardiomyopathy - An ancillary study of the Portuguese registry of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2019;278:173–179.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Failure*. 2016;18:891–975.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/ European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1687–1713.
- Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:480–487.
- Meyer S, van der Meer P, van Tintelen JP, van den Berg MP. Sex differences in cardiomyopathies. *Eur J Heart Failure*. 2014;16:238–247.
- Perez-Sanchez I, Romero-Puche AJ, Garcia-Molina Saez E, et al. Factors Influencing the Phenotypic Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy in Genetic Carriers. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:146–154.
- Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018;39:1784–1793.
- Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, et al. Gender-specific differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy in a community-based Japanese population: results from Kochi RYOMA study. *J Cardiol*. 2010;53:314–319.
- Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, Robertson RM. Tracking women's awareness of heart disease: an American Heart Association national study. *Circulation*. 2004;109:573–579.
- Pelliccia F, Limongelli G, Autore C, Gimeno-Blanes JR, Basso C, Elliott P. Sex-related differences in cardiomyopathies. *Int J Cardiol*. 2019;286:239–243.
- Price DE, McWilliams A, Asif IM, et al. Electrocardiography-inclusive screening strategies for detection of cardiovascular abnormalities in high school athletes. *Heart rhythm*. 2014;11:442–449.
- Wasfy MM, Hutter AM, Weiner RB. Sudden Cardiac Death in Athletes. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2016;12:76–80.
- Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:553–576.
- Norvik JV, Schirmer H, Ytrehus K, et al. Low adiponectin is associated with diastolic dysfunction in women: a cross-sectional study from the Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:79–79.
- de Simone G, Palmieri V. Diastolic dysfunction in arterial hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001;3:22–27.
- Melacini P, Basso C, Angelini A, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2010;31:2111–2123.
- Kodogo V, Azibani F, Sliwa K. Role of pregnancy hormones and hormonal interaction on the maternal cardiovascular system: a literature review. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:831–846.
- Bhupathy P, Haines CD, Leinwand LA. Influence of sex hormones and phytoestrogens on heart disease in men and women. *Womens Health (Lond)*. 2010;6:77–95.
- O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasiou Z, et al. Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019;105:623–631.
- Fernandez Lozano I, Osca Asensi J, Alzueta Rodriguez J. Spanish Implantable Cardioverter-defibrillator Registry. 14th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Electrophysiology and Arrhythmias Section (2017). *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:1047–1058.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225–237.
- Looi K-L, Sidhu K, Cooper L, et al. Gender differences in the use of primary prevention ICDs in New Zealand patients with heart failure. *Heart Asia*. 2018;10:e010985-e010985.