

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**“CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL Y CARDIOTOXICIDAD POR
DEPÓSITO DE HIERRO EN PACIENTES CON SÍNDROME
MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO.”**

TESIS DOCTORAL

MARTA ALONSO FERNÁNDEZ DE GATTA

SALAMANCA, 2019

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**“CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL Y CARDIOTOXICIDAD POR
DEPÓSITO DE HIERRO EN PACIENTES CON SÍNDROME
MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO.”**

TESIS DOCTORAL

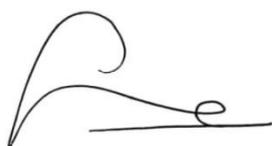
MARTA ALONSO FERNÁNDEZ DE GATTA

SALAMANCA, 2019

Dña. ANA MARTÍN GARCÍA, Profesora asociada del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICA: Que el trabajo realizado bajo mi dirección por Marta Alonso Fernández de Gatta, titulado “Cardiopatía estructural y cardiotoxicidad por depósito de hierro en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo”, cumple las condiciones de originalidad requeridas para la obtención del grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación, en Salamanca a 7 de febrero de 2019

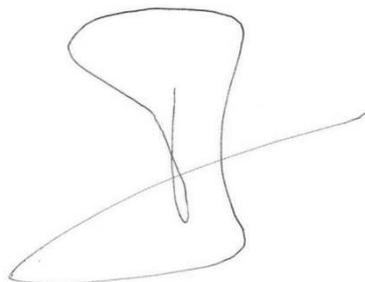
A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'A' followed by a horizontal line and a small 'e' at the end.

Fdo.: Dña. Ana Martín García

Dña. MARÍA DÍEZ CAMPELO, Profesora asociada del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICA: Que el trabajo realizado bajo mi dirección por Marta Alonso Fernández de Gatta, titulado “Cardiopatía estructural y cardiotoxicidad por depósito de hierro en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo”, cumple las condiciones de originalidad requeridas para la obtención del grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación, en Salamanca a 7 de febrero de 2019

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized letter 'M' with a horizontal line crossing it, and a vertical line extending downwards from the center of the 'M'.

Fdo.: Dña. María Díez Campelo

AGRADECIMIENTOS

A mi directora de tesis, la profesora Ana Martín García, por haberme abierto el camino de la investigación, por enseñarme a trabajar con perfeccionismo, meticulosidad y de la forma impecable en que ella lo hace. Y sobre todo, por su gran generosidad al compartir su tiempo en la realización de este trabajo, siempre con gran dedicación y permanente disponibilidad.

A mi directora de tesis, la profesora María Díez Campelo, por ser parte fundamental en el impulso y desarrollo del presente trabajo.

Al profesor Pedro Luis Sánchez Fernández, jefe de Servicio de Cardiología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, por impulsar permanentemente la investigación en el servicio y promover la participación en ella en el periodo de formación universitaria, de formación sanitaria especializada y en el ejercicio profesional.

A todo el Servicio de Cardiología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, por haber sido una pieza fundamental en mi formación y en mi investigación, y por el apoyo incondicional de cada uno de sus miembros en mi trayectoria.

Al Servicio de Hematología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, por su imprescindible aportación en el reclutamiento de los pacientes.

A los pacientes que desinteresadamente han colaborado en este estudio, por su disposición a participar en el avance del conocimiento científico.

A mis padres, por su ejemplo de trabajo y su confianza, y a mi hermano y amigos por sus palabras de ánimo.

A Iván, por ser mi gran apoyo.

A mi familia

Glosario de términos

AD: Aurícula derecha

AI: Aurícula izquierda

AR: Anemia refractaria

AREB: Anemia refractaria con exceso de blastos

ARS: Anemia refractaria con sideroblastos en anillo

CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

CF: clase funcional

CH: Concentrados de hematíes

cMLWHF: cuestionario Minnesota Living With Heart Failure

CRDU: Citopenia refractaria con displasia unilínea

CRDM: Citopenia refractaria con displasia multilínea

DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo

DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EPIC: Evaluation of Patients' Iron Chelation with Exjade®

ETT: ecocardiograma transtorácico

FAB: Franco-Americano-Británico

FEVD: Fracción de eyección del ventrículo derecho

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular

FT: feature tracking

GCS: Global circumferential strain

GLS: Global strain longitudinal

GraSE: gradient spin echo

GRS: Global radial strain

Hb: Hemoglobina

IC: Insuficiencia cardiaca

IST: índice de saturación de la transferrina

IPSS-R: Revised- International Prognostic Scoring System

LMA: leucemia mieloblástica aguda

LIC: liver iron concentration

LPI: labile plasma iron

MO: médula ósea
MOLLI: modified look locker inversion recovery
ms: milisegundos
MDS-CI: índice de comorbilidad en síndrome mielodisplásico
NTBI: Non-transferrin bound iron
NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal
NYHA: New York Heart Association
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: odds ratio
PN: péptidos natriuréticos
RMc: Resonancia magnética cardiaca
ROC: Receiver operating characteristic
SMD: Síndrome mielodisplásico
SMDbR: Síndrome mielodisplásico de bajo riesgo
SMD5q: SMD con delección 5q aislada
SSFP: steady-state free precession
ST: soporte transfusional
T: tesla
TE: tiempo de eco
TELESTO: Myelodysplastic Syndromes Event Free Survival With Iron Chelation Therapy Study
TI: tiempo de inversión
TM: talasemia mayor
TnTUS: troponina T ultrasensible
VD: ventrículo derecho
VI: ventrículo izquierdo
VTDVD: Volumen telediastólico del ventrículo derecho
VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
VTDVD: Volumen telesistólico del ventrículo derecho
VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.
WPSS: WHO classification–based prognostic scoring system
2DSTI: two-dimensional speckle tracking imaging

Índice temático:

1. <u>INTRODUCCIÓN</u> -----	- 1 -
1.1. <u>Síndrome mielodisplásico</u> -----	- 3 -
1.1.1. <u>Definición y aspectos generales</u> -----	- 3 -
1.1.2. <u>Clasificación</u> -----	- 3 -
1.1.2.1. <u>Clasificación diagnóstica</u> -----	- 3 -
1.1.2.2. <u>Clasificación pronóstica</u> -----	- 5 -
1.1.3. <u>Epidemiología</u> -----	- 7 -
1.1.3.1 <u>SMD de bajo riesgo</u> -----	- 7 -
1.1.4. <u>Tratamiento de soporte</u> -----	- 8 -
1.1.5. <u>Sobrecarga férrica</u> -----	- 9 -
1.1.6. <u>Tratamiento quelante del hierro</u> -----	- 12 -
1.1.7. <u>Enfermedad cardiovascular en el síndrome mielodisplásico</u> -----	- 16 -
1.2. <u>Miocardopatía por sobrecarga férrica</u> -----	- 18 -
1.2.1. <u>Definición</u> -----	- 18 -
1.2.2. <u>Epidemiología</u> -----	- 18 -
1.2.3. <u>Etiología</u> -----	- 18 -
1.2.4. <u>Fisiopatología</u> -----	- 19 -
1.2.5. <u>Presentación clínica</u> -----	- 19 -
1.2.6. <u>Diagnóstico</u> -----	- 20 -
1.2.6.1 <u>Biopsia endomiocárdica</u> -----	- 20 -
1.2.6.2 <u>Análisis sanguíneo</u> -----	- 21 -
1.2.6.2.1 <u>Marcadores de sobrecarga férrica</u> -----	- 21 -
1.2.6.2.2 <u>Biomarcadores cardíacos</u> -----	- 21 -
1.2.6.3 <u>Detección de la sobrecarga férrica hepática</u> -----	- 22 -
1.2.6.4 <u>Ecocardiografía</u> -----	- 22 -
1.2.6.5 <u>Resonancia magnética cardíaca</u> -----	- 24 -
1.2.6.5.1 <u>Tiempo de relajación T2*</u> -----	- 25 -
1.2.6.5.1 <u>T2 y T1 mapping</u> -----	- 28 -
1.2.6.6 <u>Técnicas de análisis de deformación miocárdica</u> -----	- 31 -
1.2.6.6.1 <u>Análisis de deformación miocárdica por ecocardiografía</u> -----	- 31 -
1.2.6.6.2 <u>Análisis de deformación miocárdica por resonancia magnética</u> -----	- 33 -
1.2.7. <u>Pronóstico</u> -----	- 35 -
1.2.8. <u>Tratamiento</u> -----	- 35 -
1.2.8.1 <u>Tratamiento quelante del hierro</u> -----	- 35 -
1.2.8.2 <u>Otros tratamientos</u> -----	- 38 -
1.3. <u>Miocardopatía por sobrecarga férrica en pacientes con síndrome mielodisplásico</u> -----	- 39 -
2. <u>HIPÓTESIS DE TRABAJO</u> -----	- 41 -
3. <u>OBJETIVOS</u> -----	- 47 -
4. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u> -----	- 51 -
4.1. <u>Diseño del estudio. Criterios de inclusión y exclusión</u> -----	- 53 -
4.2. <u>Consulta de inclusión</u> -----	- 54 -
4.2.1. <u>Análisis sanguíneo</u> -----	- 55 -
4.2.2. <u>Electrocardiografía</u> -----	- 55 -
4.2.3. <u>Ecocardiografía</u> -----	- 55 -
4.2.4. <u>Resonancia magnética cardíaca</u> -----	- 56 -
4.3. <u>Seguimiento</u> -----	- 59 -
4.4. <u>Análisis estadístico</u> -----	- 60 -
5. <u>RESULTADOS</u> -----	- 63 -
5.1. <u>Descripción de la población de estudio</u> -----	- 65 -

5.2. <u>Resultados de la consulta de inclusión</u> -----	-66-
5.3. <u>Ecocardiografía</u> -----	-69-
5.4. <u>Resonancia magnética cardiaca</u> -----	-71-
5.4.1 <u>Análisis de caracterización tisular con RMc</u> -----	-73-
5.4.2 <u>Análisis de deformación miocárdica con RMc</u> -----	-75-
5.5 <u>Análisis de correlación entre variables</u> -----	75-
5.6. <u>Resultados seguimiento</u> -----	-78-
5.6.1 <u>Análisis univariado</u> -----	-78-
5.6.2 <u>Relación entre el valor de NT-ProBNP y el evento combinado. Curva ROC.</u> --	81-
5.6.3 <u>Relación entre el valor de TnTUS y el evento combinado. Curva ROC.</u> -----	-81-
5.6.4 <u>Relación entre el valor de GLS-VI mediante FT por RMc y el evento combinado. Curva ROC.</u> -----	-82-
5.6.5 <u>Relación entre el tiempo de relajación longitudinal T1 nativo y el evento combinado en el seguimiento.</u> -----	-83-
5.6.6 <u>Análisis de supervivencia: curvas de Kaplan-Meier</u> -----	-83-
5.7. <u>Análisis multivariante</u> -----	-85-
5.8. <u>Efecto aditivo de las variables T2*, T1 nativo, GLS-VI por FT y NT-proBNP</u> -----	-86-
6. <u>DISCUSIÓN</u> -----	-89-
6.1. <u>Síndrome mielodisplásico y cardiopatía</u> -----	-91-
6.2. <u>Papel de la porción N-terminal pro-péptido natriurético cerebral en el SMDbR</u> -----	-93-
6.3 <u>Papel de la troponina T ultrasensible en el SMDbR.</u> -----	94-
6.4 <u>Papel del ecocardiograma en el diagnóstico de la miocardiopatía por sobrecarga férrica y pronóstico</u> -----	-95-
6.5 <u>Tiempo de relajación T2*: papel diagnóstico y pronóstico</u> -----	-97-
6.6. <u>Técnicas paramétricas: papel diagnóstico y pronóstico del T1 mapping en la miocardiopatía por sobrecarga férrica</u> -----	-98-
6.7. <u>Técnicas paramétricas: papel diagnóstico y pronóstico del T2 mapping en la miocardiopatía por sobrecarga férrica</u> -----	-100-
6.8. <u>Técnicas paramétricas: ventajas e inconvenientes del T1 y T2 mapping frente al T2* en la miocardiopatía por sobrecarga férrica</u> -----	-101-
6.9. <u>Papel del <i>strain</i> miocárdico mediante <i>feature tracking</i> por resonancia magnética cardiaca en el pronóstico de pacientes con síndrome mielodisplásico</u> -----	-102-
6.10. <u>Estandarización de estudio cardiológico en pacientes con SMDbR</u> -----	-105-
7. <u>LIMITACIONES</u> -----	-109-
8. <u>CONCLUSIONES</u> -----	-113-
9. <u>RESUMEN</u> -----	-117-
10. <u>ANEXO</u> -----	-121-
11. <u>BIBLIOGRAFÍA</u> -----	-143-

Índice de figuras:

Figura 1. <u>Curva de supervivencia del SMD en función de su dependencia transfusional y de la carga de CH.</u>	- 9-
Figura 2. <u>Esquema del metabolismo del hierro.</u>	- 10-
Figura 3. <u>Mecanismos patogénicos y consecuencias de la sobrecarga férrica.</u>	- 11-
Figura 4. <u>Curva de supervivencia de los pacientes con SMDbR en función de si reciben o no tratamiento quelante del hierro.</u>	- 13-
Figura 5. <u>Algoritmo de tratamiento quelante del hierro en el SMD.</u>	- 15-
Figura 6. <u>Causas de muerte en el SMD en relación con el tiempo de supervivencia y el grupo de riesgo.</u> --	-17-
Figura 7. <u>Patrón de flujo transmitral E/A >2 sugerente de fisiología restrictiva.</u>	-23-
Figura 8. <u>Medición de la sobrecarga férrica miocárdica mediante tiempo T2*.</u>	-26-
Figura 9. <u>Relación entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el hierro intramiocárdico.</u> -27-	
Figura 10. <u>Relación entre un valor de T2*<10 ms IC y mortalidad en pacientes con talasemia mayor.</u> -27-	
Figura 11. <u>Apariencia típica de los mapas T1, T2, T2* y volumen extracelular en sujetos sanos y pacientes con diferentes miocardiopatías.</u>	- 29-
Figura 12. <u>Correlación entre el valor de T2* y T1 <i>mapping</i> en pacientes con talasemia y otras situaciones en riesgo de sobrecarga férrica.</u>	- 30-
Figura 13. <u>Esquema que representa los diferentes componentes de la deformación de la pared ventricular.</u>	- 32-
Figura 14. <u>Cálculo del <i>strain</i> longitudinal global mediante <i>speckle tracking</i> por ecocardiograma 2D.</u> ---32-	
Figura 15. <u>Cálculo de <i>strain</i> circunferencial y radial mediante <i>tagging</i> por RMc.</u>	-34-
Figura 16. <u>Técnica de <i>tissue tracking</i>, utilizada en el método de <i>feature tracking</i> por RMc.</u>	-34-
Figura 17. <u>Supervivencia de la miocardiopatía debida a hemocromatosis comparada con amiloidosis, sarcoidosis y miocardiopatía idiopática.</u>	-35-
Figura 18. <u>Mejoría del T2* y FEVI en la terapia combinada mediante deferoxamina y deferiprona frente a deferoxamina en monoterapia.</u>	-37-
Figura 19. <u>Diseño del estudio.</u>	-54-
Figura 20. <u>Población de estudio.</u>	-54-
Figura 21. <u>Postprocesado de los mapas de caracterización tisular.</u>	-58-
Figura 22. <u>Análisis de deformación miocárdica mediante <i>feature tracking</i> por resonancia magnética cardiaca.</u>	-59-
Figura 23. <u>Relación entre los tiempos de relajación T1 pre y poscontraste y T2 y T2* con el número de concentrados de hematíes recibidos.</u>	-74-
Figura 24. <u>Relación entre los tiempos de relajación T1 precontraste, T1 poscontraste y T2 con el T2*.</u> -74-	
Figura 25. <u>Curva de supervivencia libre del combinado de evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa</u>	-78-
Figura 26. <u>Valor de corte del NT-ProBNP para el combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa.</u>	-81-
Figura 27. <u>Valor de corte de la TnTUS para el combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa.</u>	-82-
Figura 28. <u>Valor de corte del GLS-VI para el combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa.</u>	-83-
Figura 29. <u>Análisis de supervivencia para el combinado evento cardiovascular y/o muerte por cualquier causa.</u>	-85-
Figura 30. <u>Supervivencia libre hasta el combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa según la adición de variables predictoras</u>	-87-
Figura 31. <u>Protocolo de monitorización cardiaca en pacientes con síndrome mielodisplásico en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.</u>	-106-

Índice de tablas:

Tabla 1. <u>Criterios mínimos para el diagnóstico de SMD.</u> -----	3-
Tabla 2. <u>Clasificación de los SMD según FAB.</u> -----	4-
Tabla 3. <u>Clasificación de los SMD según OMS 2008.</u> -----	5-
Tabla 4. <u>Clasificación pronóstica de los SMD según IPSS-R.</u> -----	6-
Tabla 5. <u>Categorías de riesgo citogenético incluidas en el IPSS-R.</u> -----	6-
Tabla 6. <u>Índice pronóstico WPSS.</u> -----	7-
Tabla 7. <u>Índice de comorbilidad en SMD (MDS-CI).</u> -----	8-
Tabla 8. <u>Fármacos quelantes del hierro: indicaciones, dosis, aclaramiento y efectos adversos.</u> -	14-
Tabla 9. <u>Condiciones asociadas con la miocardiopatía por sobrecarga férrica.</u> -----	19-
Tabla 10. <u>Criterios de inclusión y de exclusión.</u> -----	53-
Tabla 11. <u>Protocolo de adquisición y análisis ecocardiograma transtorácico.</u> -----	56-
Tabla 12. <u>Protocolo de adquisición y análisis RMc.</u> -----	57-
Tabla 13. <u>Características basales y hematológicas de la población de estudio.</u> -----	66-
Tabla 14. <u>Situación cardiovascular a la inclusión.</u> -----	66-
Tabla 15. <u>Hallazgos del ECG en la consulta de inclusión.</u> -----	67-
Tabla 16. <u>Hallazgos de la analítica en el momento de la inclusión.</u> -----	68-
Tabla 17. <u>Hallazgos de la ecocardiografía transtorácica.</u> -----	69-
Tabla 18. <u>Hallazgos patológicos de la ecocardiografía transtorácica.</u> -----	70-
Tabla 19. <u>Hallazgos de la resonancia magnética cardíaca.</u> -----	71-
Tabla 20. <u>Hallazgos patológicos de la resonancia magnética cardíaca.</u> -----	72-
Tabla 21. <u>Correlaciones.</u> -----	76-
21.1. <u>Correlación entre los parámetros ecocardiográficos y variables relacionadas con sobrecarga férrica.</u> -----	76-
21.2. <u>Correlación entre los parámetros de resonancia magnética cardíaca y variables relacionadas con sobrecarga férrica/biomarcadores cardíacos.</u> -----	77-
Tabla 22. <u>Análisis univariante de diferentes parámetros clínicos, analíticos y de imagen y su relación con eventos cardiovasculares y/o fallecimiento por cualquier causa.</u> -----	79-
22.1. <u>Variables cualitativas</u> -----	79-
22.2. <u>Variables cuantitativas</u> -----	80-
Tabla 23. <u>Análisis multivariante de diferentes parámetros clínicos, analíticos y de imagen y su relación con eventos cardiovasculares y/o fallecimiento por cualquier causa.</u> -----	86-

1- INTRODUCCIÓN

1.1. Síndrome mielodisplásico

1.1.1. Definición y aspectos generales

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de neoplasias hematológicas de las células progenitoras hematopoyéticas que se caracterizan por alteraciones en la proliferación y diferenciación¹. Aunque son un grupo heterogéneo de neoplasias, comparten la presencia de citopenias y una tendencia variable a evolucionar a leucemia mieloblástica aguda (LMA). Su clínica principal se debe a la anemia secundaria a la eritropoyesis ineficaz, a la diátesis hemorrágica asociada y a una mayor susceptibilidad a las infecciones. El diagnóstico mediante pruebas complementarias se basa en el hemograma (que pondrá de manifiesto citopenia/s), el frotis de sangre periférica (que mostrará rasgos de mielodisplasia: diseritropoyesis, disgranulopoyesis y distrombopoyesis), aspirado de médula ósea (MO) asociado o no a biopsia (con estudio morfológico, citogenético, citometría de flujo e hibridación in situ fluorescente – FISH-)².

Se han establecido unas consideraciones mínimas indispensables (prerrequisitos) para el diagnóstico de los SMD basado en la existencia de citopenia, así como unos criterios decisivos incluyendo la displasia de las líneas mieloides y unos cocriterios³ (tabla 1).

A. Prerrequisitos	Citopenia constante en una o más de las líneas siguientes: eritroide (Hb < 11/dL); neutrofílica (< 1.500/uL) o megacariocítica (plaquetas < 100.000/uL) con la exclusión de enfermedades hematológicas y no hematológicas como causa de citopenia/displasia.	
B. Criterios decisivos (relacionados con el SMD)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Displasia en al menos el 10% de las células de 1 o más de las líneas mieloides en médula ósea 2. 5-19% de blastos en médula ósea 3. Anomalías cromosómicas típicas, por CG o FISH (+8, -7, 5q-, 20q-, otras) 	
C. Cocriterios	Cuando se cumplen prerrequisitos, pero no los criterios decisivos, y presenta clínica (p. ej., anemia macrocítica con requerimiento transfusional)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fenotipo atípico en médula ósea por citometría de flujo que indica población monoclonal 2. Datos moleculares de clonalidad: HUMARA, perfil génico, mutaciones puntuales (RAS) 3. Disminución de formación de colonias en médula ósea y sangre periférica

Tabla 1. Criterios mínimos para el diagnóstico de SMD.

Fuente: adaptado de Valent et al. Leuk res 2007³.

Abreviaturas: CG: citogenética convencional; FISH: hibridación in situ fluorescente; Hb: hemoglobina; HUMARA: human androgen receptor X-chromosome inactivation assay; SMD: síndromes mielodisplásicos.

1.1.2. Clasificación

Los SMD se clasifican según diferentes grupos diagnósticos y distintos grupos de riesgo en base al pronóstico.

1.1.2.1. Clasificación diagnóstica

La primera clasificación diagnóstica de los SMD fue establecida en 1982 por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB), y diferenciaba los siguientes grupos⁴:

- Anemia refractaria (AR): entidad que afecta casi exclusivamente a la serie roja, con la presencia de anemia como característica principal.

- Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA): cuya característica principal es la presencia de más de 15% de precursores hematopoyéticos de la serie roja con depósito de hierro anular rodeando al núcleo en la biopsia de MO.
- Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB): caracterizada por un porcentaje de blastos en MO entre 5-19%.
- Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T): cuya característica diferencial es un porcentaje de blastos en MO entre 20-29%.
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC): entidad en la que se produce proliferación en la serie mieloide y monocitoide.

La siguiente tabla describe en detalle los criterios que definen cada tipo de SMD según esta clasificación:

Subtipo	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Monocitos SP	Sideroblastos anillados MO (%)
AR	< 1	< 5	< 1×10^9 /L	< 15
ARSA	< 1	< 5 No bastones de Auer	< 1×10^9 /L	> 15
AREB	< 5	5-19 No bastones de Auer	< 1×10^9 /L	Indiferente
AREB-T	> 5	20-29 No bastones de Auer	< 1×10^9 /L	Indiferente
LMMC MD: < 13×10^9 leucocitos/L MP: > 13×10^9 leucocitos/L	< 5	0-20	> 1×10^9 /L	Indiferente

Tabla 2. Clasificación de los SMD según FAB.

Fuente: Modificado Bennett JM, et al. Br J Haematol 1982⁴.

Abreviaturas: AR: anemia refractaria; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; AREB-T: anemia refractaria con exceso de blastos en transformación; ARSA: anemia refractaria con sideroblastos anillados; FAB: grupo Franco-Americano-Británico; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; MD: forma displásica; MO: médula ósea; MP: forma proliferativa; SMD: síndromes mielodisplásicos; SP: sangre periférica.

Posteriormente, surgió una nueva clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2002⁵, que, modificada en 2008, sigue vigente en la actualidad⁶. Añade a la clasificación de la FAB entidades según el número de citopenias, la información citogenética (en el caso de la delección 5q por su especial curso) y la entidad de SMD inclasificable, hace desaparecer la entidad AREB-T y aparta del grupo de SMD la LMMC. De esta forma se establecen los siguientes tipos de SMD:

- Citopenia refractaria con displasia unilínea (CRDU): entidad reservada para aquellos pacientes en los que la displasia afecta a una sola línea hematopoyética (incluiría por tanto la AR de la FAB).
- Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARS): citopenia única de la línea eritroide con las mismas características definidas en la clasificación de la FAB.

- Citopenia refractaria con displasia multilínea (CRDM): entidad que cursa con la afectación de más de 2 líneas hematopoyéticas.
- Anemia refractaria con exceso de blastos 1 (AREB-1): caracterizada por la presencia de blastos en sangre periférica en un porcentaje inferior al 5% y en MO del 5-9%.
- Anemia refractaria con exceso de blastos 2 (AREB-2): caracterizada por un porcentaje de blastos en sangre periférica del 5-19% y en MO entre 10-19%.
- SMD con delección 5q aislada (SMD5q): caracterizado por la alteración citogenética de la delección del brazo largo del cromosoma 5, cuyo rasgo fundamental es la presencia de megacariocitos hipolobulados en MO y tener un curso más benigno que otros tipos de SMD.
- SMD inclasificable

La siguiente tabla describe en detalle los criterios que definen cada tipo de SMD según la clasificación vigente de la OMS:

Subtipo	Citopenias	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Sideroblastos anillo MO (%)	Displasia
CRDU	1 o 2	< 1	< 5	< 15	1 línea
ARS	Anemia	0	<5	> 15	Sólo eritroide
CRDM	Citopenia/s	< 1 No bastones de Auer < 1×10^9 /L monocitos	<5 No bastones Auer	< 15 o > 15	>2 líneas
AREB-1	Citopenia/s	< 5 No bastones de Auer < 1×10^9 /L monocitos	5-9 No bastones Auer	Indiferente	Indiferente
AREB-2	Citopenia/s	5-9 ± bastones de Auer < 1×10^9 /L monocitos	10-19 ± bastones de Auer	Indiferente	Indiferente
SMD del(5q) aislada	Anemia	< 1 No bastones de Auer	<5 No bastones Auer	Indiferente	Megacariocitos con núcleo hipolobulado
SDM inclasificable	Citopenias	≤ 1	< 5		< 10% en > 1 líneas mieloides + alteración citogenética

Tabla 3. Clasificación de los SMD según OMS 2008.
Fuente: modificado Swerdlow SH, et al. IARC Press; 2008⁶.

Abreviaturas: AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; ARS: anemia refractaria sideroblástica; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilínea; CRDU: citopenia refractaria con displasia unilínea; MO: médula ósea; OMS: Organización Mundial de la Salud; SMD: síndromes mielodisplásicos; SP: sangre periférica

1.1.2.2. Clasificación pronóstica

En 1997 se estableció una clasificación pronóstica mediante el *International Prognostic Scoring Sytem* (IPSS) que comenzó a guiar el tratamiento según los grupos de riesgo definidos⁷. La clasificación pronóstica vigente en la actualidad según el *Revised- International Prognostic Scoring Sytem* (IPSS-R) se basa en el grado de citopenias, el porcentaje de blastos y la citogenética⁸. A cada ítem se le proporciona una puntuación, estableciendo finalmente 5 grupos de riesgo con diferente supervivencia⁹:

- SMD de muy bajo riesgo: en la actualidad, este grupo de pacientes tiene una mediana de supervivencia de 60,8 meses.
- SMD de bajo riesgo (SMDbR): mediana de supervivencia de 48,5 meses.
- SMD de riesgo intermedio: mediana de supervivencia de 25 meses.
- SMD de alto riesgo: mediana de supervivencia de 15 meses.
- SMD de muy alto riesgo: mediana de supervivencia de 5,7 meses.

Las siguientes tablas describen en detalle los parámetros y puntos de corte para establecer la puntuación del IPSS-R, así como los grupos de riesgo derivados de esta puntuación:

Variable pronóstica	0 puntos	0,5 puntos	1 punto	1,5 puntos	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Citogenética	Muy bueno	-	Bueno	-	Intermedio	Pobre	Muy pobre
Blastos en MO (%)	≤ 2	-	>2% -<5%	-	5%-10%	>10%	-
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10	-	8- <10	<8	-	-	-
Plaquetas (× 10⁹/L)	≥ 100	50 - <100	<50	-	-	-	-
PMN (× 10⁹/L)	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-
Grupo de riesgo: muy bajo: 0-1,5 puntos; bajo: > 1,5-3 puntos; intermedio: > 3-4,5 puntos; alto: > 4,5-6 puntos; muy alto: > 6 puntos.							

Tabla 4. Clasificación pronóstica de los SMD según IPSS-R.
Fuente: adaptado Greenberg et al, Blood 2012⁸.
Abreviaturas: MO: médula ósea, PMN: polimorfonucleares.

Subgrupo pronóstico	Anomalías citogenéticas
Muy bueno	-Y, del(11q) aisladas
Bueno	Normal, del(5q), del(12p) y del(20q) aisladas y anomalías dobles que incluyen del(5q)
Intermedio	del(7q), +8, +19, i(17q) aislada y cualquier otra anomalía única o doble independiente
Pobre	-7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, anomalías dobles que incluyen -7/del(7q) y anomalías complejas con 3 anomalías
Muy pobre	Anomalías complejas con > 3 anomalías

Tabla 5. Categorías de riesgo citogenético incluidas en el IPSS-R.
Fuente: adaptado Greenberg et al, Blood 2012⁸.

Así mismo, en 2007 se estableció un índice pronóstico basado en la clasificación de la OMS llamado *WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)*¹⁰, que se utiliza en la actualidad junto con el IPSS-R. Según el tipo de SMD, el cariotipo y los requerimientos transfusionales, este índice predice una mediana de supervivencia y tasa de progresión a LMA (tabla 6).

Variable	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Categoría de la OMS	AR, ARSA, 5q-	CRDM, CRDM-SA	AREB-1	AREB-2
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo	—
Requerimientos transfusionales^a	No	Regular	—	
* Cariotipo				
Bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q)				
Malo: complejo, anomalías del cromosoma 7				
Intermedio: otras anomalías				

Tabla 6. Índice pronóstico WPSS.

Fuente: adaptado Malcovati L, et al. J Clin Oncol 2007¹⁰.

Abreviaturas: AR: anemia refractaria; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; ARSA: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilínea; CRDM-SA: citopenia refractaria con displasia multilínea y sideroblastos en anillo; OMS: Organización Mundial de la Salud.

a Dependencia transfusional: al menos 1 transfusión cada 8 semanas en un periodo de 4 meses

A cada ítem se le proporciona una puntuación, estableciendo finalmente 5 grupos de riesgo diferentes con distinta predisposición a transformación a leucemia aguda y supervivencia¹⁰:

- SMD de muy bajo riesgo (0 puntos): mediana de supervivencia de 141 meses y riesgo de progresión a LMA de 0,03/2 años.
- SMD de bajo riesgo (1 punto): mediana de supervivencia de 66 meses y riesgo de progresión a LMA de 0,06/2 años.
- SMD de riesgo intermedio (2 puntos): mediana de supervivencia de 48 meses y riesgo de progresión a LMA de 0,21/2 años.
- SMD de alto riesgo (3-4 puntos): mediana de supervivencia de 26 meses y riesgo de progresión a LMA de 0,38/2 años.
- SMD de muy alto riesgo (5 puntos): mediana de supervivencia de 9 meses y riesgo de progresión a LMA de 0,80/2 años.

1.1.3. Epidemiología

La incidencia del SMD no es elevada (3-4 por 100.000/año)⁹, pero se incrementa significativamente con la edad, siendo una de las neoplasias hematológicas más frecuentes en personas de edad avanzada (hasta 35.5 por 100.000/año en mayores de 80 años)¹¹. La edad media al diagnóstico es de 76 años¹². Esta patología es más frecuente en varones⁹.

1.1.3.1 SMD de bajo riesgo

Los SMD correspondientes a los grupos de riesgo más bajos, o SMD de bajo riesgo (SMDbR), incluye a los pacientes con SMD catalogados como de muy bajo, bajo e intermedio riesgo de la clasificación pronóstica IPSS-R. El mejor pronóstico de estos grupos de SMD frente al resto y otras

neoplasias hematológicas los convierte en pacientes con características muy singulares y con un tratamiento diferente adaptado a su riesgo⁹. Por sus características comunes respecto a la evolución natural, complicaciones y tratamiento, algunos autores reúnen estos tres grupos de la clasificación pronóstica bajo el nombre simplificado de SMDbR^{9,13}.

La causa más frecuente de muerte en pacientes con SMDbR está relacionada con su enfermedad debido a las citopenias (infección (38%) y hemorragia (13%)) y a la transformación a LMA (15%), seguida, en segundo lugar, de la enfermedad cardiovascular¹³. La presencia de comorbilidades es muy frecuente en estos enfermos, determinando, en muchas ocasiones, el curso de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes^{14,15}. El índice de comorbilidad en SMD (MDS-CI) tiene valor pronóstico independiente, y su utilidad es especialmente relevante en el SMDbR porque permite identificar pacientes con escasa esperanza de vida atribuible a la presencia de comorbilidades¹⁶ (tabla 7). De esta forma, este índice de comorbilidad establece grupos de riesgo según su probabilidad de muerte no leucémica.

Tipo de comorbilidad	Definición	Puntuación
Cardiaca	Arritmia ^a Valvulopatía ^b Enfermedad coronaria o IAM ^c ICC (FE < 50%)	2
Hepática	Cirrosis Fibrosis Bb > 1,5 VSN AST/ALT > 2,5 VSN	1
Pulmonar	DLCO y/o FEV1 ≤ 65% Disnea de reposo Oxigenoterapia	1
Renal	Diálisis Trasplante renal Creatinina > 2 VSN	1
Otro cáncer	Excluyendo cáncer cutáneo no melanoma	1
Grupos de riesgo de muerte no leucémica: 0 bajo riesgo, 1-2 riesgo intermedio y >2 riesgo alto		

Tabla 7. Índice de comorbilidad en SMD (MDS-CI).

Fuente: Adaptado Della Porta MG, et al. Haematologica 2011¹⁶.

Abreviaturas: Bb: bilirrubina; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; FE: fracción de eyección; FEV1: volumen espirado forzado en 1 segundo; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; VSN: valor superior de la normalidad.

a Fibrilación o flutter auricular, enfermedad del seno, arritmia ventricular.

b Excepto prolapso mitral.

c Estenosis de uno o más vasos que requiere tratamiento médico, stent o bypass

1.1.4. Tratamiento de soporte

La mayoría de los pacientes con SMD presentan anemia al diagnóstico, que, con frecuencia, es grave (87% tienen una hemoglobina –Hb- menor a 12 g/dL y 63% inferior a 10 g/dL). El síndrome anémico tiene un impacto negativo sobre diferentes comorbilidades (especialmente la insuficiencia cardiaca –IC-), en la calidad de vida y en la supervivencia¹⁷.

Dado el mejor pronóstico de los SMD de muy bajo, bajo o intermedio riesgo, estos grupos de neoplasias tienen como terapia principal el soporte transfusional (ST) crónico de concentrados de hemáties (CH)¹⁸, asociado o no a agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina –EPO- o darbopoetina –DAR-)¹⁹. A lo largo de su evolución, hasta el 90% de los pacientes con SMDbR precisa transfusiones de CH. Sin que exista un consenso unánime basado en una fuerte evidencia científica²⁰, se recomienda la transfusión de CH con la frecuencia necesaria para mantener una Hb de al menos de 8 g/dL o superior a 9-10 g/dL en casos de comorbilidades que pueden ser agravadas por la anemia²¹. El ST tiene como objetivo mejorar las citopenias, y con ello la sintomatología y calidad de vida de estos pacientes². La mayoría de estos pacientes adquieren una dependencia transfusional a lo largo de su evolución, la cual se asocia a peor pronóstico, especialmente relevante en el caso del SMDbR^{22,23} (figura 1).

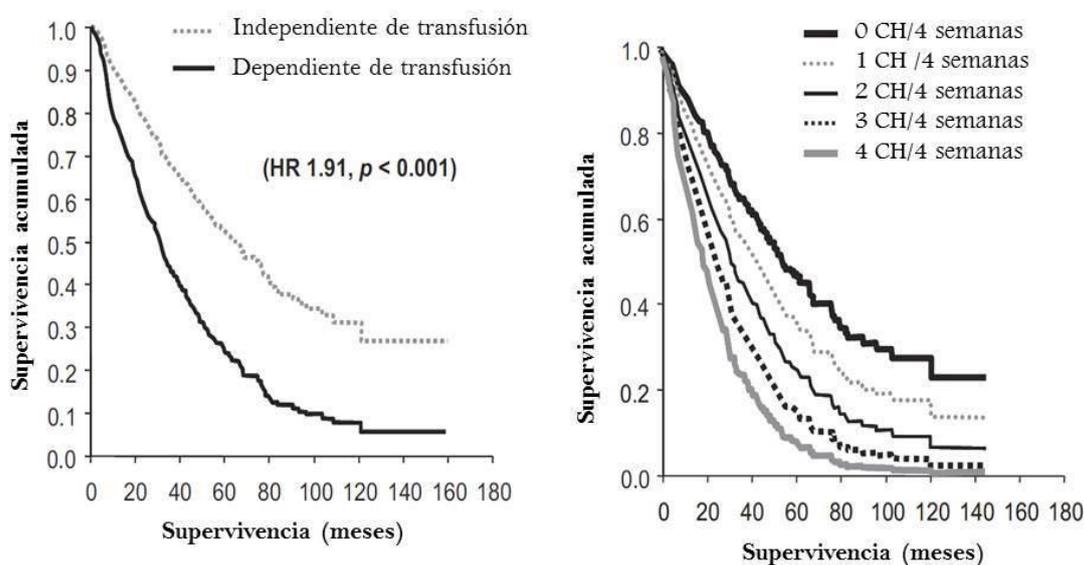


Figura 1. Curva de supervivencia del SMD en función de su dependencia transfusional y de la carga de CH. Fuente: adaptado de Malcovati L, et al. Leuk Res 2007²³. Abreviaturas: CH: concentrados de hemáties, HR: Hazard ratio.

1.1.5 Sobrecarga férrica

La dependencia transfusional expone a los pacientes con SMD a padecer patología derivada de la sobrecarga férrica en diferentes órganos, la cual tiene un impacto pronóstico negativo independiente sobre la supervivencia²⁴. La mayoría de los pacientes con SMD reciben a lo largo de su vida más de 20 CH, y casi un 60% desarrollan sobrecarga férrica²⁵. La trascendencia de la sobrecarga férrica es mayor en los pacientes con SMDbR, cuyo mejor pronóstico de vida los expone a padecer transfusiones periódicas de CH durante un tiempo más prolongado que en otros grupos de riesgo, determinando una mayor probabilidad de desarrollar sobrecarga férrica²⁴.

El metabolismo del hierro incluye una serie de importantes procesos que conforman un ciclo²⁶ (figura 2), y, al no existir un mecanismo de excreción del hierro activo, la homeostasis del hierro se controla fundamentalmente a nivel de la absorción intestinal. El contenido medio de hierro en el

organismo es de 3-4 g, distribuido preferentemente en los eritrocitos y los macrófagos del sistema reticuloendotelial (SRE), hígado, MO, músculos y otros tejidos. La ingesta diaria contiene unos 10-20 mg de hierro, de los cuales se absorben aproximadamente 1-2 mg en el duodeno y en el yeyuno proximal. Posteriormente el hierro es transportado al plasma a través de la proteína transportadora ferroportina, que se encuentra presente no sólo en los enterocitos, sino en otras células como los macrófagos, siendo la proteína transportadora que permite el exporte de hierro de las células. La regulación de este transporte se realiza en parte a través de la hepcidina, péptido de producción hepática que contribuye a la degradación de ferroportina. El hierro es transportado en la sangre principalmente unido a la transferrina, que en condiciones normales se encuentra saturada con el hierro en una tercera parte, y una pequeña parte unida a la ferritina sérica, que muestra buena correlación con el nivel de almacén de hierro en el organismo. El transporte del hierro al interior de las células se realiza a través del receptor de la transferrina. La mayoría de este hierro se utiliza para la hematopoyesis, y el resto, queda en forma de depósito en los macrófagos en forma de ferritina y hemosiderina. Existe una pérdida fisiológica de hierro de unos 1-2 mg al día a través de las células del epitelio gastrointestinal, genitourinario y la piel.

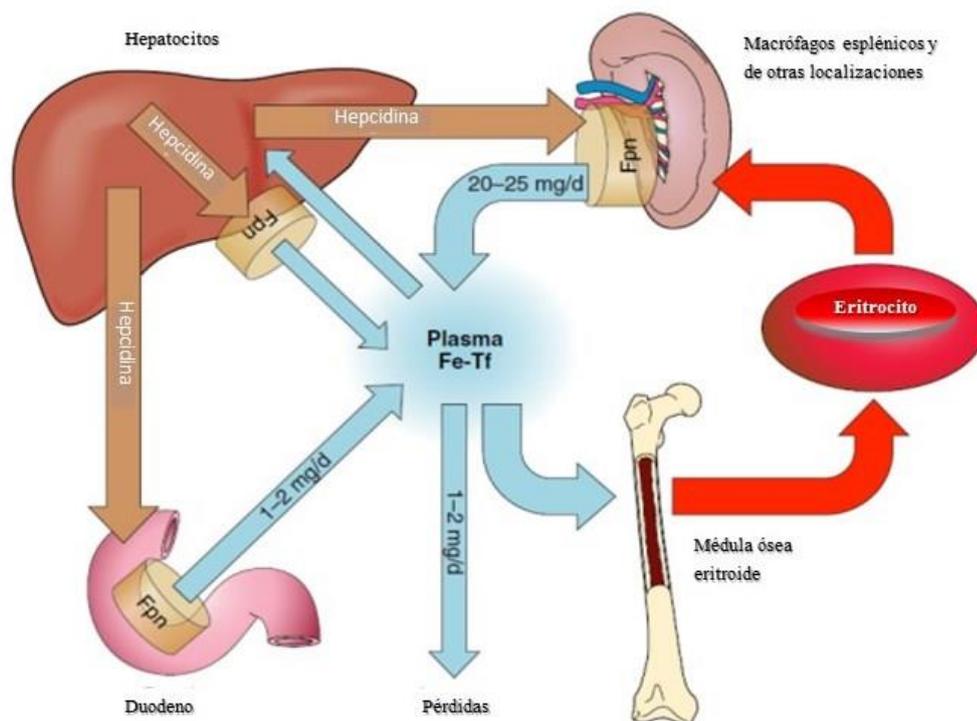


Figura 2. Esquema del metabolismo del hierro.
 Fuente: adaptado de Ganz T. *Physiol Rev* 2013²⁶.
 Abreviaturas: Fe-Tf: hierro unido a transferrina, Fpn: ferroportina.

Existen diferentes mecanismos que favorecen el aumento de los depósitos de hierro en el SMD, incluso antes de iniciarse transfusiones de CH periódicas²⁷. La eritropoyesis ineficaz que caracteriza al SMD, inhibe la producción de hepcidina en el hígado, ocasionando un aumento sustancial de la absorción intestinal de hierro en el duodeno, produciéndose prácticamente sin restricciones²⁸. La

transfusión periódica de CH constituye la principal causa de la sobrecarga férrica en el SMD. Cada CH contiene unos 200-250 mg de hierro, por lo que su aporte exógeno en grandes cantidades aumenta la producción de ferritina para permitir su almacenamiento y se reduce la producción del receptor de transferrina para prevenir la entrada de hierro en exceso a la célula²⁹. Cuando la cantidad de hierro supera la capacidad de la transferrina para unirlo (normalmente con índice de saturación de la transferrina –IST- superior al 70%), se genera hierro no ligado a transferrina (NTBI), inicialmente acumulado en los macrófagos, y, posteriormente, en los hepatocitos, miocardiocitos y órganos endocrinos. Este exceso de hierro entra en los miocardiocitos en forma ferrosa a través de los canales de calcio de tipo L y se une a la ferritina. Una vez que se supera la capacidad de depósito de la ferritina, el exceso de hierro es liberado intracelularmente en forma de hemosiderina y hierro libre. El NTBI, a través de su fracción tóxica, *labile plasma iron* (LPI), favorece la creación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que provocan daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN) y celular^{30,31}. De esta forma, el daño inducido por el hierro no se debe únicamente a su acumulación tisular, sino también al efecto tóxico de estas moléculas formadas cuando existe un exceso de este metal (NTBI y LPI).

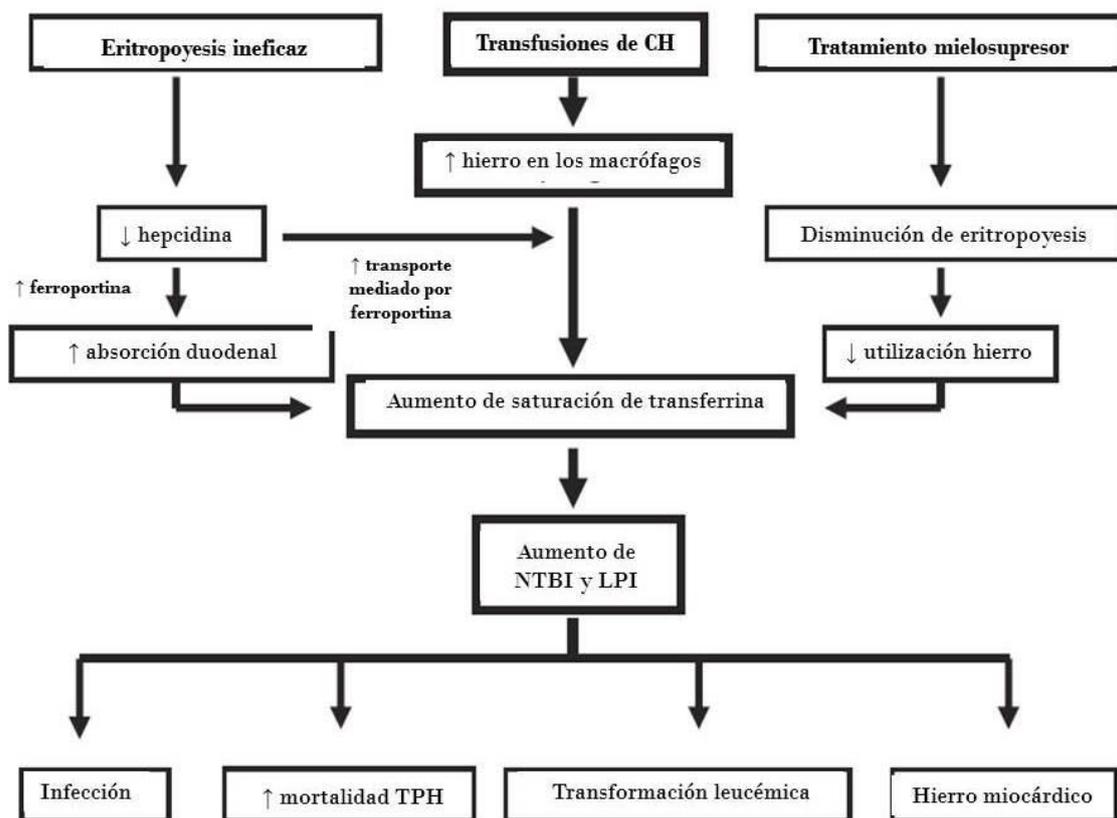


Figura 3. Mecanismos patogénicos y consecuencias de la sobrecarga férrica.

Fuente: adaptado de Pullarkat V. Blood 2009³².

Abreviaturas: CH: concentrados de hematíes, LPI: *labile plasma iron*, NTBI: hierro no ligado a transferrina, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Por diferentes mecanismos patogénicos, el exceso de hierro produce daño a distintos niveles. El depósito férrico excesivo puede producirse en los órganos con un patrón que recuerda al de la

hemocromatosis hereditaria, provocando el desarrollo de diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipopituitarismo, hepatopatía o miocardiopatía³³. Por otra parte, el daño oxidativo provocado por la sobrecarga férrica se ha relacionado con la carcinogénesis y la toxicidad genética con una mayor evolución a LMA³⁴. Por último, promueve el crecimiento de microorganismos, con el consiguiente aumento de riesgo de infección³⁵.

Los pacientes con SMD muestran una especial susceptibilidad a la toxicidad por el hierro en comparación con otro tipo de anemias bajo ST³⁶. La edad avanzada, la presencia de comorbilidades y enfermedades asociadas en muchos pacientes con SMD podría aumentar la toxicidad de la sobrecarga de hierro y afectar negativamente a la supervivencia en un tiempo sustancialmente inferior al observado en niños con talasemia mayor (TM), anemia hereditaria que afecta a población infantil/joven en la que ha sido estudiada ampliamente la sobrecarga férrica³⁶.

1.1.6 Tratamiento quelante del hierro

El tratamiento quelante de hierro pretende reducir el exceso de hierro con el fin de prevenir y/o tratar la patología derivada de la sobrecarga férrica. Esta terapia ha sido principalmente estudiada en el campo de la TM, donde ha demostrado en estudios aleatorizados una reducción significativa de la morbimortalidad. Las características propias de los pacientes con SMD como su avanzada edad, comorbilidad y una menor esperanza de vida, hacen que los resultados y los objetivos de tratamiento puedan diferir respecto a los obtenidos en pacientes jóvenes con TM.

Desde 2010, pequeños estudios retrospectivos y un metanálisis con 1562 pacientes sugerían que la terapia con quelantes del hierro mejoraba el pronóstico de los pacientes con SMDbR bajo ST^{37,38,39,40,41}. Posteriormente un estudio prospectivo a cinco años corroboró el aumento de la supervivencia global, la supervivencia libre de eventos cardiacos, la menor transformación a LMA y tiempo hasta la misma en pacientes con SMDbR que recibían tratamiento quelante (mediana de supervivencia de 47.8, 86.3, y 98.7 meses en los grupos no quelados, quelados y con tratamiento quelante ≥ 6 meses respectivamente, $p < 0.0001$)⁴² (figura 4). Este beneficio en la supervivencia es independiente de otros factores como la comorbilidad o la fragilidad, factores que en ocasiones se han utilizado para no tratar a estos pacientes con quelantes del hierro³⁸. Recientemente han sido comunicados los resultados preliminares del estudio TELESTO (*Myelodysplastic Syndromes Event Free Survival With Iron Chelation Therapy Study*), primer ensayo clínico que analiza la supervivencia de los pacientes con SMDbR bajo tratamiento quelante del hierro versus placebo, en el que el grupo de pacientes que recibió deferasirox prolongó la supervivencia libre del evento combinado (muerte, evento no fatal relacionado con la función hepática o cardíaca, o la transformación a LMA) frente a placebo⁴³.

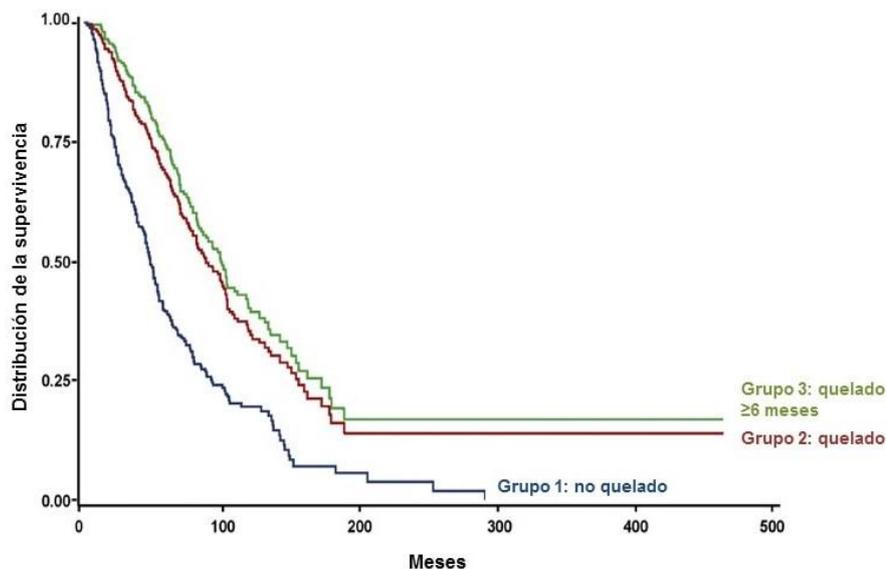


Figura 4. Curva de supervivencia de los pacientes con SMDbR en función de si reciben o no tratamiento quelante del hierro.

El grupo de pacientes con SMDbR bajo tratamiento quelante del hierro (grupo 2) y especialmente durante más de 6 meses (grupos 3) muestra mayor supervivencia que el grupo que no recibe tratamiento quelante (grupo 1).

Fuente: adaptado de Lyons et al. Leukemia Research 2017⁴².

Las guías españolas del SMD indican el uso de quelantes de hierro en los pacientes con SMD en fase transfusional periódica y con una esperanza de vida superior a un año, que hayan recibido al menos 10 CH y/o presenten ferritina sérica >1000 ng/mL e IST $>60\%$ ². Sin embargo, las diferentes guías o consensos de expertos difieren respecto al umbral para establecer la indicación de tratamiento quelante^{44,45}, utilizándose por ejemplo un dintel más permisivo en las guías americanas (>20 -30 CH recibidos y >2500 ng/mL de ferritina)⁴⁶ o italianas (>50 CH recibidos)⁴⁷. Aun así, las guías de práctica clínica están de acuerdo en que los pacientes que más se benefician de este tratamiento son los que padecen SMDbR bajo ST⁴⁵, dada su mayor propensión a desarrollar sobrecarga férrica que otros grupos de mayor riesgo, debido a que reciben ST durante un periodo temporal más prolongado²⁴.

En la actualidad, se dispone de tres fármacos quelantes del hierro⁴⁸ cuyas características se resumen en la tabla 8. Estos fármacos aumentan la excreción de hierro mediante su unión al metal tanto en plasma como en los tejidos.

Fármaco	Deferoxamina	Deferasirox	Deferiprona
Indicación	Sobrecarga férrica crónica debido a anemias con dependencia transfusional.	Sobrecarga férrica crónica debido a anemias con dependencia transfusional o talasemia no dependiente de transfusión.	Sobrecarga férrica transfusional o talasemia cuando otra terapia de quelación.
Administración	Subcutáneo/intravenoso 25-50 mg/Kg/día 2-24 horas/día, 5-7 días/semana	Oral 20-40 mg/Kg/día 1 toma/día	Oral 75-100 mg/Kg/día 3 tomas/día
Aclaramiento	Renal y hepático	Hepatobiliar	Renal
Efectos adversos	Reacciones de hipersensibilidad Gastrointestinales Aumento de transaminasas Taquicardia Neurotoxicidad visual y auditiva Retraso en el crecimiento Aumento del riesgo de infecciones (mucormicosis, <i>vibrio</i> , <i>yersinia</i>)	Gastrointestinales (diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal) Rash cutáneo Aumento de creatinina Acidosis metabólica Hipopotasemia, hipofostatemia	Gastrointestinales Agranulocitosis/neutropenia Artralgias Aumento de transaminasas Disminución de zinc
Ventajas	Mayor potencia como quelante de hierro Toxicidad en su mayoría reversible Posibilidad de uso en combinación	Ampliamente estudiado en SMD Posibilidad de uso en combinación	Agranulocitosis es reversible tras cesar la terapia Posibilidad de uso en combinación Mejores resultados a nivel cardíaco
Desventajas	Datos limitados en SMD Consume tiempo Caro Impacto negativo en calidad de vida (administración parenteral)	Frecuente abandono del tratamiento debido a efectos secundarios Frecuente imposibilidad para llegar a una dosis eficaz con adecuada tolerancia digestiva	Fármaco de segunda elección Datos limitados en SMD Caro

Tabla 8. Fármacos quelantes del hierro: indicaciones, dosis, aclaramiento y efectos adversos^{25,48}.

- La deferoxamina es un fármaco con más de 40 años de uso, cuyo estudio ha sido prácticamente exclusivo en el entorno de la TM. Existen datos limitados en pacientes con SMD, y el único estudio, observacional prospectivo a 12 meses, mostró únicamente una reducción no significativa de la concentración hepática de hierro (LIC) y la ferritina⁴⁹. Su mala tolerancia dado el uso parenteral ha hecho que este fármaco sea considerado de segunda línea, cuando los fármacos orales no pueden ser administrados, o para su uso en un tratamiento más intensivo mediante la combinación de fármacos en casos de sobrecarga férrica con afectación de órganos severa.

- El deferasirox suele ser el fármaco de elección en la mayoría de los pacientes, puesto que ha demostrado ser efectivo y seguro, y ha sido el más estudiado en el entorno del SMD. Estudios observacionales y el estudio aleatorizado EPIC (*Evaluation of Patients' Iron Chelation with Exjade®*) han mostrado reducción significativa de la ferritina, LIC y/o LPI en estos pacientes^{50,51,52}. Sin embargo, entre un cuarto y la mitad de los pacientes abandonan esta terapia debido a sus efectos adversos gastrointestinales^{50,51}.

• La deferiprona es un fármaco de reciente aparición, que podría ser de elección en los casos de miocardiopatía por sobrecarga férrica⁵³. De nuevo, el fármaco ha sido estudiado principalmente en pacientes con TM, y no en SMD, donde pequeños estudios muestran beneficio en el aclaramiento de hierro⁵⁴. Su efecto secundario más grave, la agranulocitosis, obliga a la monitorización periódica del recuento celular, pero ésta es reversible una vez que cesa el tratamiento.

La elección del fármaco se realiza en forma de algoritmo dependiendo de las características individuales de cada paciente. La dosis del quelante viene determinada por la carga transfusional, y en su caso, por el nivel de sobrecarga férrica, con ajuste según la función renal y/o hepática, así como la aparición de efectos adversos. El deferasirox ha sido propuesto como fármaco de primera elección en pacientes con SMD, seguido de la deferoxamina y la deferiprona^{25,55} (figura 5).

Punto de decisión 1: ¿El paciente es candidato a terapia quelante del hierro?

Recomendaciones

- Valorar (cada 3 meses) el aporte de hierro procedente de las transfusiones, función cardíaca (ecocardiograma), pruebas de función hepática y evaluación glucémica
- Ante la presencia de disfunción hepática o cardíaca, o en caso de aumento de niveles de ferritina (sin causa inflamatoria), llevar a cabo test más sensibles para detectar sobrecarga férrica (T2* mediante RM)

Considerar

- Factores del paciente (ej.: expectativa de vida, comorbilidades, citopenias subyacentes, bajo riesgo IPSS)
- Tolerabilidad esperada del tratamiento quelante, efectos secundarios relevantes o contraindicaciones, e impacto en la calidad de vida



Punto de decisión 2: ¿Cuál es la mejor opción de terapia quelante en este paciente?

Opciones

- Monoterapia (deferoxamina, deferasirox, deferiprona)
- Terapia combinada o secuencial

Considerar

- ¿Qué fármacos han sido más estudiados en el SMD?
- ¿El paciente es capaz de tolerar/cumplir con el tratamiento a largo plazo?



Punto de decisión 3: ¿Cuándo debemos iniciar y terminar la terapia quelante?

CONSIDERAR: factores del paciente (comorbilidad, calidad de vida), accesibilidad/disponibilidad de otros tratamientos
INICIAR: si ferritina sérica >1000 mcg/L, si expectativa de vida >1 año, si la función de órganos está amenazada por la sobrecarga férrica
TERMINAR: aparición de complicaciones o mejoría de la sobrecarga férrica (monitorizar ferritina sérica, T2* mediante RM, función cardíaca, etc)

Figura 5. Algoritmo de tratamiento quelante del hierro en el SMD.

Fuente: adaptado de Imran et al. Expert Rev Hematol 2017⁵⁵.

Abreviaturas: IPSS: *International Prognostic Scoring System*, SMD: síndrome mielodisplásico, RM: resonancia magnética.

La intensificación del tratamiento mediante la combinación de fármacos será necesaria en el caso de afectación grave de órganos por la sobrecarga férrica, como es el caso de la miocardiopatía, aunque su experiencia está limitada sobre todo al campo de la TM⁵⁶.

Durante el tratamiento con quelantes del hierro se debe monitorizar su toxicidad y el nivel de sobrecarga férrica mediante analíticas con perfil férrico trimestrales (objetivo de mantenimiento de ferritina <1500 ng/mL y hierro hepático <7 mg/g) y resonancia magnética (RM) hepática anual².

Asociado a su beneficio en la prevención y tratamiento de la sobrecarga férrica, la quelación ha mostrado mejorar la hematopoyesis de estos pacientes⁵⁷.

1.1.7. Enfermedad cardiovascular en el síndrome mielodisplásico

Los pacientes con SMD presentan alta incidencia de eventos cardiovasculares, aunque es muy variable según las series, siendo más frecuentes en los pacientes bajo ST⁵⁸. En el registro prospectivo estadounidense en la población Medicare, con más de 2000 pacientes y un seguimiento a 3 años, el 73,2% de los pacientes sufrió eventos cardíacos, siendo los más frecuentes las arritmias (51,2%) y la IC congestiva (48,2%), seguido del infarto de miocardio (19,3%)⁵⁸. De esta forma, los autores evidenciaron que el SMD se asociaba con un aumento de riesgo de eventos cardíacos (odds ratio [OR], 2.10; intervalo de confianza 95%, 1.72-2.57; P<0.01). Además, es interesante que más de la mitad de estos pacientes no tenían antecedentes cardiológicos a la inclusión en el registro. El registro español IRON2, el estudio retrospectivo con más pacientes incluidos, mostró complicaciones cardíacas en un 20,2% de los pacientes con SMDbR³⁷.

Además, la patología cardíaca es la segunda causa de muerte en estos pacientes^{13,41}, llegando hasta el 50% en pacientes con dependencia transfusional⁵⁸. En el mayor registro estadounidense de pacientes con SMD, con más de 20.000 individuos, la tasa de muerte de causa cardiovascular fue de 4613/100.000 personas-año, claramente superior a la población general (razón de mortalidad estandarizada 2,21)⁵⁹. El porcentaje de mortalidad atribuible a enfermedad cardiovascular se incrementa con el tiempo desde el diagnóstico, especialmente en aquellos grupos de SMDbR (Figura 6). En aquellos pacientes que sobreviven más de 60 meses desde el diagnóstico del SMD, la mortalidad cardiovascular prácticamente se iguala a la secundaria a su enfermedad (debida a citopenias y/o transformación a LMA): 27% frente a 29%, por lo que el impacto de la enfermedad cardiovascular en pacientes con SMD es mayor en aquellos con mejor pronóstico⁵⁹.

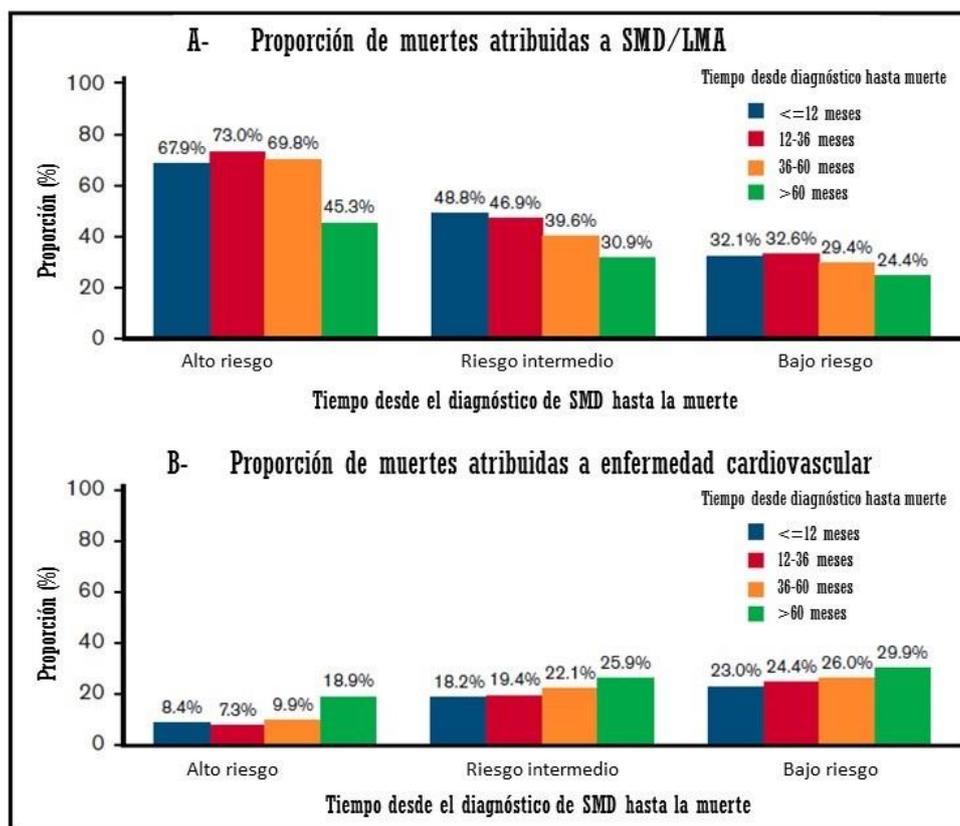


Figura 6. Causas de muerte en el SMD en relación con el tiempo de supervivencia y el grupo de riesgo.

A: el gráfico representa la proporción de muertes atribuibles al propio SMD o su transformación a LMA, donde se puede observar que es más frecuente en pacientes con SMD de alto riesgo, y que en los tres grupos de riesgo va disminuyendo a lo largo del tiempo desde el diagnóstico.

B: el gráfico representa la proporción de muertes atribuibles a la enfermedad cardiovascular, la cual aumenta a medida que pasa el tiempo desde el diagnóstico, siendo más frecuente en el grupo de SMDbR.

Fuente: adaptado de Brunner et al. Blood Adv⁵⁹.

Abreviaturas: LMA: leucemia mieloblástica aguda, SMD: síndrome mielodisplásico.

Existen diferentes mecanismos potenciales por los que un paciente con SMD puede presentar eventos cardiovasculares:

Por un lado, la edad avanzada de estos pacientes les predispone a padecer IC, cardiopatía isquémica, cardiopatía valvular degenerativa o arritmias cuya prevalencia aumenta con la edad. El envejecimiento vascular y la reducción de la reserva cardíaca en pacientes de edad avanzada contribuyen al desarrollo de enfermedad cardiovascular⁶⁰. Las mutaciones somáticas (algunas de ellas relacionadas con el SMD) y la hematopoyesis clonal, que principalmente se producen en pacientes de edad avanzada, se asocian a mayor riesgo de neoplasias hematológicas por un parte, y mayor riesgo de aterosclerosis y eventos cardiovasculares por otra (especialmente cardiopatía isquémica)^{61,62}.

Por otra parte, la condición de anemia crónica provoca una situación de alto gasto cardíaco que conlleva un remodelado cardíaco adverso basado en dilatación e hipertrofia ventricular izquierda⁶³, pero también agrava la condición de una cardiopatía preexistente¹⁷. Mediante estos dos mecanismos, la anemia ha sido fuertemente relacionada con la morbimortalidad cardiovascular en el paciente con SMD⁶⁴.

Por último, como hemos mencionado anteriormente, la sobrecarga férrica miocárdica conduce a la miocardiopatía por sobrecarga férrica en un porcentaje no despreciable de pacientes con SMD⁶⁵. Sin embargo, aunque el depósito de hierro sea una causa específica de cardiopatía en esta población, no siempre se ha descrito como la más frecuente. Algunos registros describen las complicaciones cardíacas en el SMD como IC o arritmias, sin especificar la presencia o no cardiopatía estructural ni la etiología de la misma^{58,59}. En el estudio de Remacha et al, en la mayoría de los pacientes con IC o arritmias se desconocía la causa, descartándose su relación con el depósito férrico³⁷.

1.2. Miocardiopatía por sobrecarga férrica

1.2.1. Definición

La miocardiopatía por sobrecarga férrica se produce como consecuencia del depósito intracelular de hierro en el miocardio. Se define como la presencia de disfunción sistólica o diastólica secundaria a un excesivo depósito cardíaco de hierro⁶⁶.

Ha sido ampliamente estudiada en el entorno de anemias hereditarias que requieren un intenso ST, principalmente la TM⁶⁷. Sin embargo, en las últimas décadas se ha empezado a prestar atención a esta patología en el seno del SMDbR, pacientes con un mejor pronóstico que otras enfermedades hematológicas con dependencia transfusional, por lo que reciben soporte mediante CH durante periodos prolongados de tiempo, exponiéndolos a desarrollar esta miocardiopatía²⁴. El SMDbR afecta a una población radialmente diferente a la de la talasemia, por lo que los hallazgos en cuanto al diagnóstico, tratamiento y pronóstico no siempre son extrapolables.

Es una patología potencialmente prevenible, pero también reversible cuando se diagnostica precozmente mediante tratamiento con fármacos quelantes del hierro.

1.2.2. Epidemiología

La miocardiopatía por sobrecarga férrica una patología rara, pero con incidencia creciente debido a enfermedades hematológicas que requieren ST crónico de CH. En el caso del SMDbR, los pacientes desarrollan esta patología en un 7–16% de los casos^{65,68}. Su prevalencia en el caso de pacientes con TM varía según las series, pero se encuentra entre un 3-12%⁶⁷.

1.2.3. Etiología

La miocardiopatía por sobrecarga férrica es secundaria a diferentes situaciones en las que se produce sobrecarga férrica, ya sea hereditaria, en el caso de la hemocromatosis hereditaria, o adquirida, en el caso fundamentalmente de enfermedades hematológicas que requieren ST crónico de CH⁶⁹ (tabla 9).

Hemocromatosis primaria	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1 (clásica): debido a mutaciones en el gen HFE (C282Y o H63D), con herencia autosómica recesiva. • Tipo 2 (hemocromatosis juvenil): debida a mutaciones en el gen HJV, con herencia autosómica recesiva. • Tipo 3: debido a mutaciones en el gen del receptor de la transferrina (TfR2) y herencia autosómica recesiva. • Tipo 4: debido a mutaciones en el gen de la ferroportina (SLC40A1) y con herencia autosómica dominante.
Sobrecarga férrica secundaria	<ul style="list-style-type: none"> • Talasemia alta y beta • Anemia sideroblástica • Síndrome mielodisplásico • Mielofibrosis • Anemia aplásica • Suplementos de hierro intravenoso en paciente con insuficiencia renal crónica terminal • Ataxia de Friedreich (sobrecarga férrica mitocondrial) • Consumo excesivo de hierro en la dieta

Tabla 9. Condiciones asociadas con la miocardiopatía por sobrecarga férrica.

1.2.4. Fisiopatología

La miocardiopatía por sobrecarga férrica es una enfermedad por depósito en la que el hierro se acumula en el interior de los miocardiocitos, con una distribución mayor en epicardio, seguido de subendocardio y la parte media del miocardio⁷⁰. Esta distribución inicialmente epicárdica podría explicar la frecuente preservación de la función sistólica normal, la cual no suele deteriorarse hasta que se alcanzan niveles altos de hierro intramiocárdico⁶⁶. Desde el punto de vista anatomopatológico, el corazón muestra una coloración marrón óxido y el peso global de la víscera está aumentado, asociado a dilatación biventricular e hipertrofia ventricular, generalmente ligera. Puede existir un grado ligero de fibrosis intersticial y en los casos graves de necrosis celular miocárdica⁷⁷. Así mismo, puede afectarse el tejido de conducción cardiaco, más frecuentemente a nivel del nodo aurículoventricular o el haz de His⁷².

El acúmulo de hierro intracardiaco suele producirse mucho más tarde que en el hígado, y casi siempre debido a una carga transfusional superior, generalmente mayor de 100 CH^{73,74}.

En caso de la hemosiderosis secundaria a transfusiones crónicas de CH, tradicionalmente se ha sugerido que la afectación cardiaca se produce tras una carga transfusional superior a 100 CH⁷⁰. Sin embargo, como he mencionado previamente, los pacientes con SMD podrían ser más sensibles a la sobrecarga férrica y mostrar afectación cardiaca con una carga transfusional menor, jugando un papel importante la afectación tóxica de las moléculas NTBI y LPI³⁵ y la susceptibilidad genética⁶⁵.

1.2.5. Presentación clínica

En la actualidad, la presentación clínica más común es en forma de miocardiopatía dilatada con datos de restricción y arritmias⁶⁷. La IC suele ser la manifestación más frecuente, junto con la aparición de arritmias, especialmente la fibrilación auricular, seguida del flúter auricular y bloqueo aurículoventricular.

El desarrollo de disfunción sistólica ventricular izquierda es poco frecuente y suele ser un evento tardío, sin embargo, el deterioro frecuentemente es rápido (de días a semanas)⁶⁶, siendo en estos casos la supervivencia inferior a un año⁷⁵. El rápido empeoramiento que sufren los pacientes al desarrollar disfunción ventricular, junto con la menor reversibilidad en estos casos, hacen que el diagnóstico precoz sea clave. Así mismo, los pacientes también pueden presentar síntomas secundarios a disfunción sistólica derecha, la cual puede progresar de forma independiente o junto con el fallo izquierdo⁷⁶.

Aunque menos frecuente, se ha descrito otro tipo de clínica cardiaca como pericarditis, angina con coronarias epicárdicas sin lesiones y muerte súbita⁷⁶.

1.2.6. Diagnóstico

El diagnóstico de la miocardiopatía por sobrecarga férrica puede ser un reto, sobre todo en estadios precoces. La sospecha clínica en aquellos pacientes en riesgo es fundamental para llevar a cabo las pruebas complementarias que confirmen el diagnóstico. La batería diagnóstica se basa en la realización de análisis sanguíneo y pruebas de imagen cardiaca, quedando la biopsia endomiocárdica reservada para casos excepcionales. En la actualidad no existe una sistematización en la monitorización de la sobrecarga férrica en los pacientes con SMD debido a una falta de estudios aleatorizados⁷⁷, sobre todo en cuanto a la realización de pruebas complementarias cardiológicas.

1.2.6.2 Biopsia endomiocárdica

La biopsia endomiocárdica es un procedimiento invasivo utilizado para la obtención de tejido miocárdico para estudio anatomopatológico.

Teóricamente la biopsia cardiaca con identificación del hierro mediante tinción con azul de Prusia de Pearl es la técnica diagnóstica de referencia o “gold estándar” para identificar y cuantificar la sobrecarga férrica miocárdica, proporcionando el diagnóstico definitivo en estos pacientes⁷⁸. Esta técnica puede ser poco sensible en estadios precoces de la enfermedad debido a la localización depósito (preferentemente epicárdica inicialmente) y a la variabilidad de la muestra obtenida⁷⁹. Por otra parte, una biopsia positiva nos indica la presencia de hierro intramiocárdico, sin embargo, no siempre establece la severidad y la extensión del depósito. Los riesgos que entrañan un procedimiento invasivo en una población de riesgo, que a menudo padece trombopenia, unido al desarrollo de técnicas de imagen como la resonancia magnética cardiaca (RMc), ha hecho que esta prueba quede en desuso para el diagnóstico de la miocardiopatía por sobrecarga férrica⁸⁰.

Por ello, en la actualidad, este procedimiento no se realiza de forma rutinaria por ser una técnica invasiva, asociada a riesgos de complicaciones potencialmente muy graves. La biopsia cardiaca sólo se debe realizar en situaciones excepcionales en los que la RMc no esté disponible, estuviera contraindicada o aportara resultados confusos⁷⁶ y se considerara indispensable disponer de un diagnóstico certero de sobrecarga férrica miocárdica.

1.2.6.2 Análisis sanguíneo

1.2.6.2.1 Marcadores de sobrecarga férrica

El análisis sanguíneo del paciente bajo ST debe incluir perfil férrico periódico. Entre los marcadores de sobrecarga férrica destacan:

- **Ferritina:** se trata de un marcador de sobrecarga férrica general, ampliamente utilizado para monitorizar pacientes en riesgo y para determinar la necesidad de quelación del hierro². En general, un nivel de ferritina sérica superior a 1000ng/mL indica una posible la afectación de órganos. La amplia disponibilidad de este parámetro, el bajo coste y su relativa estandarización en la medida ha hecho que sea una de las técnicas más usadas para monitorizar la sobrecarga férrica. Sin embargo, aunque la ferritina se la relacionado con el depósito férrico hepático y pancreático, no se correlaciona adecuadamente con la siderosis cardiaca⁸¹. Por otra parte, al ser un reactante de fase aguda, la ferritina puede elevarse en otras situaciones diferentes de la sobrecarga férrica, como puede ser la infección, la existencia de hepatopatía, el rápido “turnover” celular y el déficit de ácido ascórbico.

- **Índice de saturación de la transferrina (IST):** un valor superior al 60% es indicativo de sobrecarga férrica en general.

- **Labile plasma iron (LPI):** es una fracción tóxica del NTBI, producto que aparece cuando el exceso de hierro sobrepasa la capacidad de la transferrina para unirlo. Este parámetro refleja más fielmente el estado de sobrecarga férrica en general comparado con la ferritina, y además nos informa de la potencial toxicidad celular³¹. Este parámetro nos ayuda al diagnóstico a tiempo real de la sobrecarga férrica, puede ser útil en la monitorización del tratamiento quelante del hierro y podría tener un valor pronóstico en pacientes con SMDbR⁸². Sin embargo, del mismo modo que la ferritina, este parámetro bioquímico no se correlaciona directamente con la sobrecarga férrica miocárdica⁸³.

Por tanto, en general, los marcadores séricos de sobrecarga férrica, como la ferritina y el LPI no se correlacionan adecuadamente con la siderosis cardiaca, por lo que únicamente servirían para diagnosticar la situación general de sobrecarga férrica y sospechar una potencial afectación cardiaca, en el caso de elevaciones significativas.

1.2.6.2.2 Biomarcadores cardiacos

- **Péptidos natriuréticos (PN):** BNP (PN tipo B, brain), proBNP y NT-proBNP (porción aminoterminal delproBNP) son péptidos bioactivos producidos fundamentalmente en los miocardiocitos considerados marcadores de estrés miocárdico. Su utilidad está ampliamente demostrada tanto en el diagnóstico, como el pronóstico y monitorización del tratamiento de los pacientes con IC⁸⁴. En el diagnóstico de la IC mejoran la precisión diagnóstica, particularmente en situaciones de incertidumbre, lo cual puede ser muy útil en los pacientes con SMD, en los que la disnea es un síntoma muy frecuente⁵⁸, pero puede ser debido a otras condiciones como la anemia. Los valores de NT-proBNP ajustados por la edad que identifican con alta probabilidad la presencia de IC son >450 pg/ml (<50 años), >900 pg/ml (50-75 años) y >1.800 pg/ml (>75 años)⁸⁴. Independiente de la edad, un valor de BNP elevado superior a 400 pg/ml, debe hacer considerar la IC como probable con un alto valor predictivo positivo⁸⁵. Por otra

parte, los PN muestran un alto valor predictivo negativo, por lo que también son especialmente útiles para descartar el diagnóstico de IC. Sin embargo, la presencia de un valor patológico de PN sólo nos apuntaría a una situación de IC, sin ser específicos en cuanto si la causa es debida al depósito de hierro, a pesar de que los valores de NT-ProBNP se han correlacionado con el nivel de sobrecarga férrica en pacientes con TM⁸⁶. En la actualidad, se desconoce la utilidad de estos biomarcadores cardiacos en pacientes con SMD.

- **Troponina T ultrasensible (TnTUS):** La troponina ultrasensible es un biomarcador de daño celular miocárdico. Este biomarcador tiene también importancia en el diagnóstico, pronóstico y estratificación del riesgo en la IC⁸⁷. Las troponinas I y T, y posteriormente las ultrasensibles son ampliamente utilizadas en la detección, monitorización y la valoración pronóstica de la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia^{88,89}, en particular en el caso de neoplasias hematológicas como la leucemia o el linfoma⁹⁰. En la actualidad no ha sido estudiada su potencial beneficio en la población de pacientes con SMD u otras condiciones que favorecen el desarrollo de cardiotoxicidad por depósito de hierro.

1.2.6.3 Detección de la sobrecarga férrica hepática

Existen diferentes pruebas que determinan la situación de sobrecarga férrica hepática. La concentración hepática de hierro (LIC), expresada en mg o μmol de hierro/g de tejido seco, se correlaciona fuertemente con la sobrecarga férrica corporal total, por lo que puede ser usado como un marcador de depósito férrico en general, así como para guiar, monitorizar y titular la terapia quelante del hierro⁹¹. La biopsia hepática es la prueba definitiva para la cuantificación de la sobrecarga férrica hepática, sin embargo, al igual en el caso del corazón, ha quedado en desuso ante la aparición de técnicas de imagen no invasivas. El “susceptómetro” o SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device*) muestra una excelente correlación con la LIC medida por biopsia, pero es una técnica costosa y con una limitada disponibilidad. La RM hepática permite la detección cualitativa no invasiva del hierro hepático mediante diferentes tiempos de relajación (T1, T2, T2*) y cuantitativa mediante el cálculo de LIC a través de ratios de intensidad de señal (R2, R2*)⁹¹, y también se relaciona con la LIC medida por biopsia⁹². Es la técnica recomendada en la actualidad, proponiéndose su realización anual en los pacientes con SMD en riesgo de sobrecarga férrica².

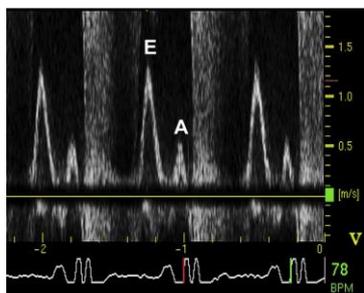
Sin embargo, aunque la sobrecarga férrica hepática está considerada como un marcador de depósito férrico corporal, no se ha observado correlación entre la positividad de estas pruebas y la sobrecarga férrica miocárdica⁹³, por lo que no sirven para el diagnóstico de la cardiopatía.

Normalmente el depósito de hierro se produce antes en el hígado que en el corazón, y de esta manera, la mayoría de los pacientes con miocardiopatía por sobrecarga férrica presentan también hierro hepático⁷³. Sin embargo, se han detectado casos de sobrecarga férrica miocárdica sin afectación hepática, por lo que la normalidad en las pruebas hepáticas no descarta la afectación miocárdica⁹⁴.

1.2.6.4 Ecocardiografía

El ecocardiograma transtorácico (ETT) es una técnica de imagen cardíaca barata, no invasiva y ampliamente disponible para el diagnóstico de cardiopatía que utiliza ultrasonidos para analizar la morfología y la función cardíaca. Es un método diagnóstico preciso para el despistaje de enfermedad cardíaca y para el seguimiento de los enfermos con cardiopatías conocidas.

En el caso de la sobrecarga férrica, esta prueba de imagen puede jugar un papel en la detección de miocardiopatía. La disfunción diastólica en diferentes grados es el hallazgo predominante en estadios precoces, junto con la hipertrofia ventricular izquierda, generalmente leve y excéntrica⁹⁵. La disfunción diastólica es aquella condición en la cual existe una elevación de las presiones de llenado para mantener gasto cardíaco normal debido a un trastorno en la relajación y/o distensibilidad ventricular. Se caracteriza por un volumen auricular izquierdo aumentado, velocidades del doppler tisular lateral y septal mitral (e') disminuidas, un patrón E/e' >14, y una velocidad de regurgitación tricuspídea superior a 2.8 m/s⁹⁶.



La fisiología restrictiva, o disfunción diastólica tipo III, suele ser el patrón característico de los casos más avanzados⁹⁷. La fisiología restrictiva es el grado más patológico de disfunción diastólica y se caracteriza fundamentalmente por un patrón de flujo transmitral E/A >2 (figura 7).

Figura 7. Patrón de flujo transmitral E/A >2 sugerente de fisiología restrictiva.

La aparición de esta disfunción diastólica ha sido muy útil en población pediátrica con TM para la detección precoz de miocardiopatía por sobrecarga férrica⁹⁸, sin embargo, la función diastólica es muy variable en relación a las condiciones hemodinámicas, la edad y la frecuencia cardíaca, por lo que su precisión en la detección temprana de la sobrecarga férrica es subóptima.

La aparición de dilatación biventricular es posible en la miocardiopatía por sobrecarga férrica, aunque también puede deberse al remodelado que provoca el síndrome anémico en estos pacientes⁶³.

La disfunción sistólica izquierda, derecha o biventricular suele ser un evento poco frecuente⁷³ que se da en casos de depósito de hierro en grandes cantidades, por ello, el hallazgo de esta anomalía es casi siempre tardío en esta patología, y su aparición se relaciona con mal pronóstico⁶⁸. Según las recomendaciones actuales⁹⁹, la disfunción sistólica ventricular izquierda se define como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor de 54%. La FEVI es el cociente entre el volumen latido y el volumen telediastólico ventricular izquierdo, y se calcula según la siguiente fórmula:

$$FEVI = \frac{VTD - VTS}{VTD} * 100$$

donde VTD es el volumen telediastólico y VTS es el volumen telesistólico, y el método recomendado para su cuantificación es el Simpson biplano (en planos apical 4 y 2 cámaras)⁹⁹. En el caso

de la TM, la presencia de disfunción VI por ecocardiograma se correlaciona con la sobrecarga férrica miocárdica determinada con RMc (tiempo de relajación T2*) con una moderada sensibilidad y alta especificidad¹⁰⁰. Esta afirmación no puede ser extrapolada a la población con SMD, en la cual probablemente la presencia de otros tipos de cardiopatía diferente a la provocada por la sobrecarga férrica pueda influir en la disminución de la FEVI. Por otra parte, a pesar de su correlación con la sobrecarga férrica miocárdica, la FEVI se ha considerado un parámetro muy poco sensible para su diagnóstico⁹⁴, debido a que normalmente su descenso se produce en estadios avanzados de depósito de hierro.

Las técnicas de deformación miocárdica por ecocardiografía permiten detectar disfunción sistólica biventricular subclínica, previo a la afectación de la FEVI o de la fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD).

A pesar de las posibles alteraciones que puedan apuntar hacia el diagnóstico de miocardiopatía por sobrecarga férrica, los hallazgos del ETT son inespecíficos, no parecen relacionarse con parámetros de sobrecarga férrica en los pacientes con SMD¹⁰¹ y no existen hallazgos que permitan el diagnóstico fiable de depósito de hierro como causa de la cardiopatía más allá de la sospecha clínica. Además, un estudio convencional de ETT es poco sensible para detectar alteraciones en casos de depósito férrico miocárdico leve⁶⁹.

1.2.6.5 Resonancia magnética cardiaca

La RMc es una técnica de imagen para el estudio no invasivo cardiovascular que se basa en la propiedad que poseen los núcleos de hidrógeno de absorber energía electromagnética cuando están sometidos a un campo magnético. Se utiliza un campo magnético intenso y señales de radiofrecuencia que modifican los átomos de hidrógeno del cuerpo humano de forma que liberan señales de radiofrecuencia que generan la imagen¹⁰². Esta técnica de imagen permite una valoración anatómica cardiovascular detallada, la medición precisa de la función cardiaca, así como la caracterización de tejidos.

En la actualidad, esta técnica es la única prueba no invasiva que permite detectar la presencia de hierro miocárdico. Por ello, la RMc se ha convertido en la técnica de referencia no invasiva ("*gold standard*") para el diagnóstico de miocardiopatía por sobrecarga férrica, así como para la monitorización del tratamiento en los pacientes con esta patología.

Inicialmente secuencias de *spin echo* potenciadas en T2 fueron utilizadas para detectar la pérdida de señal en el tejido sobrecargado de hierro frente al músculo esquelético¹⁰³, fundamentalmente en siderosis hepática, pero también en la sobrecarga férrica miocárdica mediante RMc con el fin de obtener una estimación indirecta del hierro intramiocárdico comparándolo con controles sanos¹⁰⁴.

Posteriormente, en la década de los noventa, mediante secuencias de gradiente de eco se obtuvo el tiempo de relajación T2* (T2 "estrella") en el estudio hepático¹⁰⁵. En 2001, Anderson et al utilizaron por primera vez el tiempo de relajación T2* para el diagnóstico de siderosis cardiaca en 103 pacientes con TM¹⁰⁶. Posteriormente, sus resultados fueron validados en pacientes con sobrecarga férrica

derivada de otras patologías como la hemocromatosis hereditaria, otras anemias hereditarias como la anemia de células falciformes, o anemias adquiridas, como es el caso del SMD⁷³.

En 2003 se utilizó por primera vez la RMc mediante la técnica del ratio miocardio/músculo esquelético en la monitorización de los pacientes bajo tratamiento quelante del hierro, observando cambios evolutivos en la cantidad de hierro cardiaco¹⁰⁴. Posteriormente el T2* ha sido ampliamente utilizado en la indicación de la monitorización del tratamiento de la miocardiopatía por sobrecarga férrica¹⁰⁷. El hierro cardiaco se aclara a una velocidad mucho más lenta que el hepático, indicando que las técnicas de imagen cardiaca deben ser las que guíen el tratamiento quelante y no las pruebas hepáticas¹⁰⁸.

Por otra parte, el análisis del realce tardío de gadolinio (RTG) mediante RMc en pacientes talasémicos con miocardiopatía por sobrecarga férrica ha mostrado que la fibrosis es poco frecuente, lo que apoya la reversibilidad de esta patología¹⁰⁹, pero que su presencia aporta valor en la predicción de complicaciones cardiacas¹¹⁰.

1.2.6.5.1 Tiempo de relajación T2*

El tiempo de relajación T2* es el parámetro gold estándar para la detección de hierro intramiocárdico con técnicas no invasivas en la actualidad¹¹¹.

T2* es una constante de tiempo que representa la disminución de la magnetización transversal en presencia de inhomogeneidades en el campo magnético. Se calcula como la suma del tiempo de relajación T2 y la inhomogeneidad magnética conocida como T2', y su relación se expresa según la fórmula $1/T2^* = 1/T2 + 1/2'$ ¹¹².

Inicialmente se utilizó un protocolo de adquisición en el eje corto medioventricular con 9 tiempos de eco (TE) diferentes entre 6 y 17.6 ms obtenidos de forma separada en periodos de múltiples apneas¹⁰⁵. La técnica de adquisición actual utiliza secuencias de gradiente multiecho en una sólo apnea, utilizando una serie de TE crecientes que puede ser variable (se recomienda al menos 8 pulsos que oscilen entre 2 y 18 milisegundos -ms-), adquirida previo a la administración de contraste^{113,114}. El tiempo T2* será aquel TE en el que la señal miocárdica sea anulada y se obtiene por medio de una ecuación exponencial en la forma $y = K \cdot TE / T2^*$ donde K representa una constante¹⁰². Existen diferentes softwares para el cálculo automático del tiempo T2*. La adquisición con imágenes en "sangre negra" mejora el contraste y la definición del borde miocárdico frente a la "sangre blanca", por lo que es la que se utiliza en la actualidad¹¹⁵.

Los valores normales de T2* miocárdico son de 33.3 ± 7.8 ms¹⁰². Este tiempo de relajación se reduce ante la presencia de ferritina y hemosiderina intramiocárdica debido a sus propiedades paramagnéticas, las cuales perturban la homogeneidad del campo magnético. El punto de corte establecido para diagnosticar la sobrecarga férrica miocárdica es un tiempo T2* inferior a 20 ms, y se considera un depósito severo un tiempo inferior a 10 ms. Los valores de T2* superiores a 20 ms reflejan la ausencia de depósito patológico miocárdico con un alto valor predictivo negativo. La técnica y valor de corte validado en la actualidad se realiza mediante equipo de RM de 1,5 teslas (T), debido a que el

T2* es dependiente de la fuerza del campo magnético y la mayoría de los estudios que han validado y calibrado la técnica se han realizado con 1,5T¹¹³.

En general, se recomienda la valoración estableciendo el ROI o región de interés en el septo interventricular en un eje corto medioventricular¹¹⁶, pues se correlaciona adecuadamente con el hierro cardiaco global y así se ha sugerido respaldado por hallazgos histológicos^{117,118}. Se adquiere un corte medioventricular de eje corto del ventrículo izquierdo y se dibuja manualmente un área de interés o ROI en el septo que abarque tanto la región subepicárdica como la subendocárdica (el hierro se almacena preferentemente en el subepicardio), evitando incluir tanto el pericardio como la cavidad en cada corte. La medida debe ser realizada en septo interventricular para reducir los artefactos de susceptibilidad.

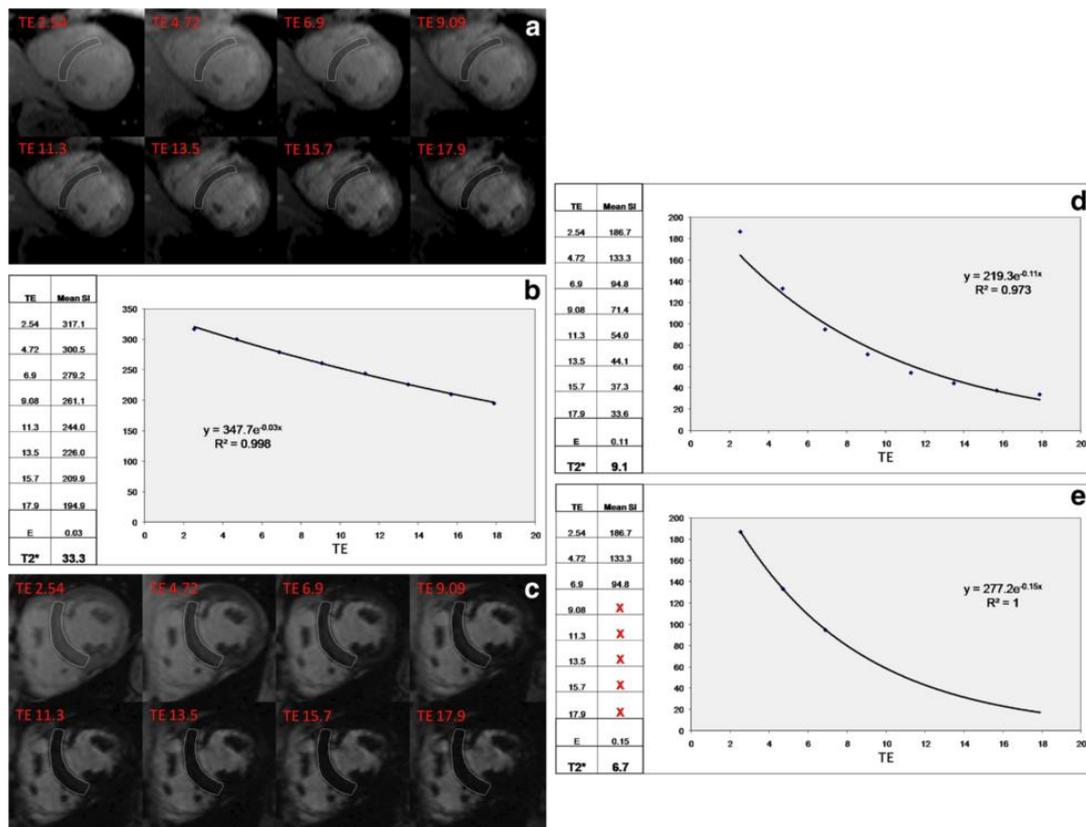


Figura 8. Medición de la sobrecarga férrica miocárdica mediante tiempo T2*. a) Ejemplo de T2* (33.3ms) en un corazón normal que muestra pérdida de señal lenta con TE creciente y b) su correspondiente curva de decaimiento. c) Ejemplo de T2* en un corazón con sobrecarga férrica severa en el que se observa una pérdida sustancial de señal en TE = 9.09 y d) y e) su correspondiente curva de decaimiento que muestra pérdida de señal rápida con TE creciente.

Fuente: Schulz-Menger J, et al. J Cardiovasc Magn Reson 2013¹¹⁶.

La determinación del T2* es una técnica que ha sido calibrada de acuerdo hallazgos histológicos¹¹⁹, que ha demostrado ser reproducible¹²⁰, precisa y robusta. La adquisición utilizada en la actualidad basada en una única apnea hace que la técnica sea rápida y simple¹²¹. Es mucho más sensible, más reproducible y menos propensa a artefactos que el T2 *spin eco* utilizado con anterioridad¹¹². No se relaciona con parámetros de sobrecarga férrica séricos, como la ferritina, ni hepáticos^{73,74,104}, por lo que

su uso es imprescindible para el diagnóstico de siderosis cardiaca. Sin embargo, sí se relaciona con la carga transfusional que ha recibido el paciente^{111,122}.

La utilidad del T2* en la detección de sobrecarga férrica miocárdica ha sido validada en amplias series de pacientes bajo ST¹²⁰. El tiempo T2* permite la detección de hierro cardiaco incluso en estadios preclínicos en los que no se detecta disfunción sistólica⁷³.

Por otra parte, el T2* ha demostrado ser un parámetro con un importante valor pronóstico, con un importante impacto en los pacientes bajo ST crónico¹²³.

Se relaciona de forma significativa con la función ventricular izquierda, la cual es un parámetro con un valor pronóstico ampliamente confirmado en cardiopatías: a mayor caída del T2*, mayor caída exponencial de la FEVI¹⁰⁴ (figura 9). Esta relación estrecha sólo aparece en los casos en los que el T2* es inferior a 20 ms¹⁰⁶. El T2* se relaciona de la misma forma con la función ventricular derecha¹²⁴.

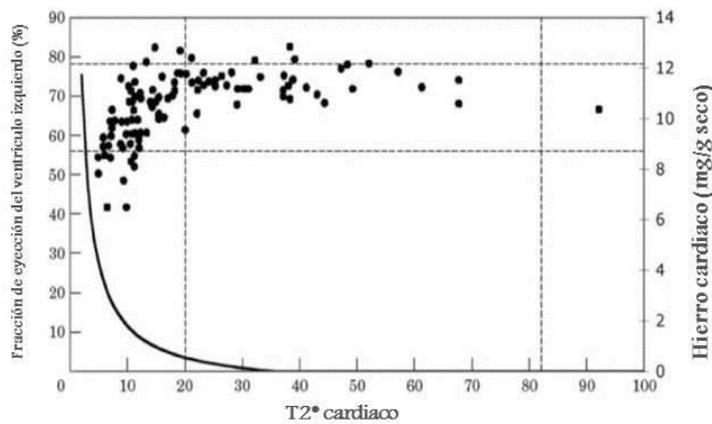


Figura 9. Relación entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el T2* cardiaco por RMc y el hierro intramiocárdico.

En la figura se observa cómo la relación entre la cantidad de hierro intracardio medido en g/mg de peso seco y cuantificado mediante T2* es inversamente proporcional a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo cuando el T2* es inferior a 20 ms.

Fuente: adaptado de Wood JC. Circulation 2009⁹³.

Por otra parte, el T2* se asocia significativamente con el desarrollo de IC. Un valor de T2* inferior a 10 ms predice el desarrollo de síntomas de IC en el siguiente año con una sensibilidad y especificidad del 98 y 86% respectivamente¹²³. Este hallazgo, ha sido validado en una población muy amplia de pacientes con TM, en la que nuevamente el T2* < 10 ms se relacionó estrechamente con IC y muerte de causa cardiaca¹²⁵ (figura 10).



Figura 10. Relación entre un valor de $T2^* < 10$ ms IC y mortalidad en pacientes con talasemia mayor. A) número de pacientes que presentaban IC al realizar la primera RMc en relación con su valor de $T2^*$. B) número de pacientes con nuevo diagnóstico de IC en el seguimiento en relación con su valor de $T2^*$. C) número de pacientes que fallecieron en relación con su valor de $T2^*$. La línea discontinua roja representa el límite de $T2^*$ de 10 ms, valor por debajo del cual se encuentran la mayoría de los pacientes con IC o muerte.

Fuente: adaptado de Carpenter JP, et al. Haematologica 2013¹²⁵.

Su uso sistemático en la monitorización de pacientes con dependencia transfusional como en la TM ha mostrado reducir la mortalidad de forma espectacular: en el año 2008 se publicó que tras la introducción del $T2^*$ mediante RMc en el seguimiento rutinario estos pacientes en el Reino Unido, la mortalidad se redujo hasta en un 71%¹²⁶.

Aunque no todas las afirmaciones sobre el $T2^*$ en la TM pueden ser extrapoladas, es innegable su validez en otras anemias hereditarias o adquiridas bajo ST como el SMD¹²². A pesar de su demostrada utilidad y de la no despreciable incidencia de la miocardiopatía por sobrecarga férrica en los pacientes con SMD, las guías no establecen de forma clara la realización periódica de RMc para su seguimiento, únicamente proponen que sería aconsejable su realización sobre todo si el paciente ha recibido más de 100 CH o si presenta sobrecarga hepática grave². Sin embargo, la adopción universal de esta técnica en todo paciente en riesgo de sobrecarga férrica miocárdica podría reducir significativamente la IC debido a esta patología, dado que no suele producirse en estadios precoces de depósito¹²⁷.

1.2.6.5.1 $T2$ y $T1$ mapping

La caracterización tisular con técnicas paramétricas, *mapping* o mapeo miocárdico incluyen el $T1$ y $T2$, así como el $T2^*$ explicado anteriormente. Estas novedosas técnicas se han convertido en una modalidad diagnóstica adicional a los métodos estándares de caracterización tisular en la evaluación de la miocardiopatía, gracias a su capacidad para caracterizar la estructura del miocardio. Los métodos con secuencias de potenciación $T1$, la potenciación $T2$ y el RTG se basan en los cambios relativos de la intensidad de señal existentes entre el miocardio anormal y el normal, lo que puede llegar a infradiagnosticar cardiopatías en las que la afectación es global. Sin embargo, las técnicas de *mapping* permiten detectar anomalías intra o extracelulares que afectan al corazón de manera focal o difusa o son demasiado sutiles para identificarlas en un examen visual. Permite la detección no invasiva de situaciones de expansión del volumen extracelular miocárdico (ya sea por fibrosis intersticial o infiltrado extracelular), el edema (consistente en un aumento del contenido de agua) u otras anomalías de la composición tisular (como el depósito intramiocárdico de hierro u otras sustancias)¹²⁸.

La RMc genera las imágenes mediante la transferencia de energía a los protones hidrógeno del agua y la grasa, que se libera cuando recuperan su estado basal tras el cese del pulso de radiofrecuencia (relajación). Los tiempos $T1$ precontraste o nativo y $T2$ determinan la velocidad a la que se produce esta relajación: tiempos de relajación longitudinal y transversal respectivamente. Estos tiempos dependen de las propiedades intrínsecas de los tejidos y de la intensidad del campo magnético, y pueden ser modificados por el contraste de gadolinio, sobre todo por reducción del $T1$, generando un nuevo tiempo de relajación: el $T1$ postcontraste. Derivado de sustraer el mapa $T1$ precontraste al postcontraste, y con la corrección según el hematocrito, surge el concepto de volumen extracelular (VEC), que nos indica la

cantidad de espacio fuera de las células¹²⁹. Para la adquisición del T1 *mapping* en la actualidad se realizan secuencias tipo MOLLI (*Modified Look-Locker Inversion recovery*), ShMOLLI (*Shortened MOLLI*), SASHA (*saturation recovery single-shot acquisition*) o SAPHIRE (*saturation pulse prepared heart-rate-independent inversion recovery*)¹²⁹. Para el T2 se usan secuencias GraSE (*gradient spin echo*) o TSE (*turbo spin echo*)¹¹³.

Las técnicas de *mapping* no sólo nos dan un valor del tiempo de relajación, sino que además se genera una imagen secundaria en la cual cada píxel representa en colores las propiedades específicas magnéticas del tejido según el tiempo de relajación¹¹³. De forma que las alteraciones que se producen en el tejido cardíaco intra o extracelular modifican estos mapas, caracterizando el tejido patológico sin necesidad de biopsia. La figura 11 muestra las alteraciones que producen en estos tiempos de relajación las diferentes miocardiopatías.

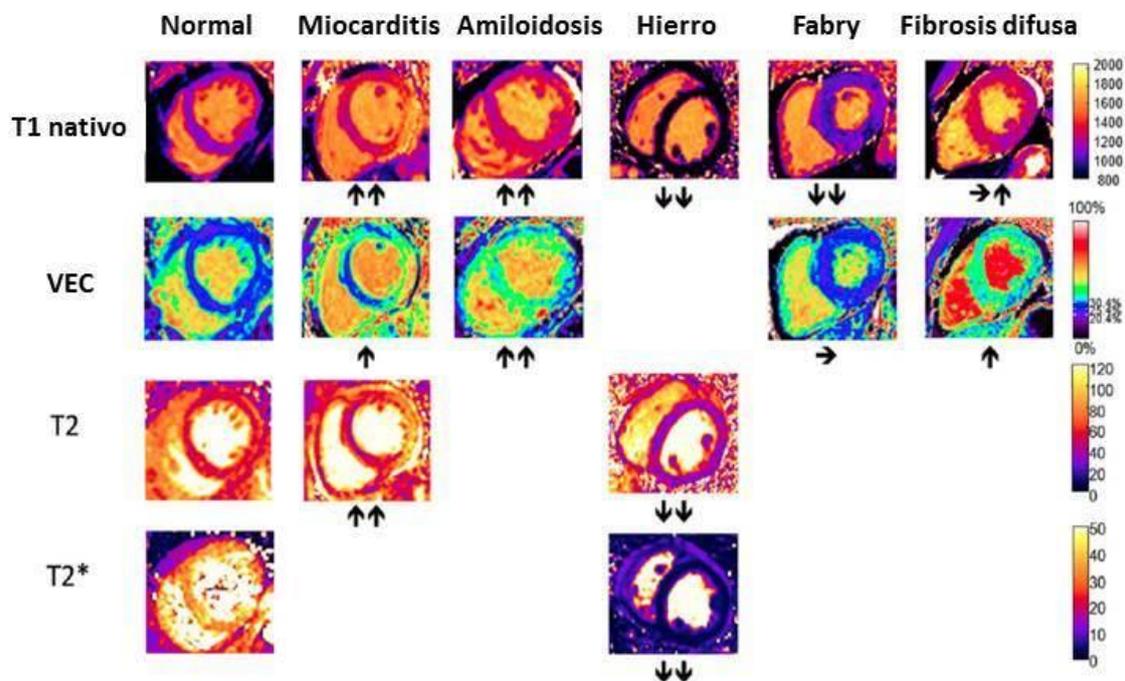


Figura 11. Apariencia típica de los mapas T1, T2, T2* y volumen extracelular en sujetos sanos y pacientes con diferentes miocardiopatías.

Los valores de T1, T2 y T2* están expresados en milisegundos y representados en un código de colores, y el VEC en porcentaje y un código de colores en el margen derecho de la figura. *Las fechas determinan los cambios relativos de cada cardiopatía respecto a la normalidad en cada mapa. La gráfica de colores de la derecha expresa los tiempos en milisegundos.

Abreviaturas: VEC: volumen extracelular.

Fuente: adaptado de Messroghli DR, et al. J Cardiovasc Magn Reson 2017¹¹³.

Se conoce desde hace mucho tiempo que el tiempo T1 hepático se reduce en la hemocromatosis¹³⁰, y está establecido que el tiempo de relajación T2 se puede usar como alternativa al T2* en la detección de sobrecarga férrica hepática^{131,132} y, aunque menos extendido, también ha sido utilizado en la detección de siderosis cardíaca¹³³.

Recientemente, ha surgido el interés en estas nuevas técnicas de imagen de T1 y T2 *mapping* en la detección de la sobrecarga férrica miocárdica. En el modelo animal, los tiempos de relajación T1 y T2

cardiacos se reducen ante la presencia de hierro miocárdico, calibrado mediante hallazgos histológicos¹³⁴. Fundamentalmente estudiado en el campo de la TM, unos pocos estudios observacionales con una muestra pequeña de pacientes apuntan a que los pacientes con siderosis cardiaca muestran tiempos menores de T1 y T2^{135,136}. En 2013 un pequeño estudio mostró la disminución del T1 nativo ante la presencia de hierro miocárdico y en la enfermedad de Fabry¹³⁷, y un análisis en pacientes con TM mostró su relación con el T2*¹³⁸. En 2015 Alam et al compararon el T1 *mapping* con equipos de 1,5 y 3 T con el validado T2* a 1,5 T en 53 pacientes en riesgo de sobrecarga férrica, la gran mayoría pacientes con TM, y 20 voluntarios sanos, mostrando una moderada correlación entre ambas técnicas y una mayor reproducibilidad del T1¹³⁵ (figura 12). Sado et al corroboran la correlación entre el T2* y el T1 *mapping* prácticamente simultáneamente en el tiempo en 88 pacientes (de nuevo la mayoría con TM) comparado con 67 voluntarios sanos, mostrando que el T1 siempre se muestra afectado en pacientes con T2* patológico, pero además algunos pacientes muestran valores inferiores a la normalidad con T2* normal, por lo que este parámetro podría afectarse antes que el T2*¹³⁶.

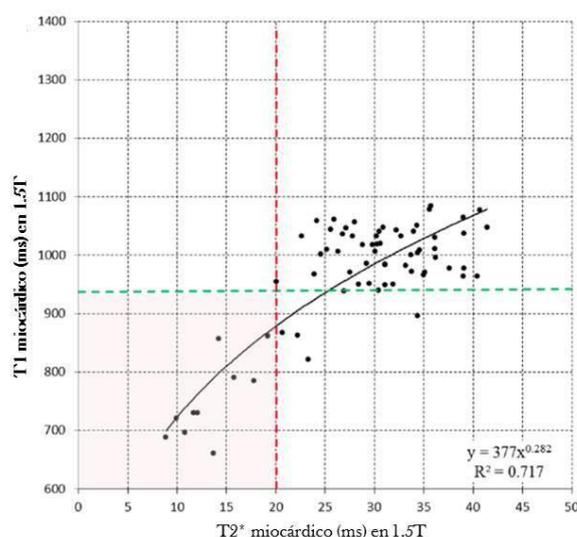


Figura 12. Correlación entre el valor de T2* y T1 *mapping* en pacientes con talasemia y otras situaciones en riesgo de sobrecarga férrica.

La línea roja discontinua representa el valor de T2* de 20 ms, corte establecido para determinar la siderosis cardiaca. La línea verde discontinua establece el valor inferior de la normalidad para T1 en el estudio de Alam et al.

Fuente: adaptada de Alam et al. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2015¹³⁵.

En 2017 nuevamente se corroboran estos hallazgos por Krittayaphong et al en 200 pacientes con TM, añadiendo que además de la detección precoz, el tiempo T1 nativo podría servir para realizar la estratificación de la severidad de la sobrecarga férrica miocárdica diferenciando entre diferentes grados de depósito, sobre todo en los casos leves o muy severos¹³⁹. Este estudio valora además el T2, que también aparece disminuido en pacientes con sobrecarga férrica. Por otra parte, se establecen puntos de corte para el T1 y T2 *mapping* en la determinación de sobrecarga férrica miocárdica (887 y 52 ms respectivamente). En 2018, nuevamente estudiado en TM, se sugiere que el T1 patológico detecta el hierro intramiocárdico en casos en los que el T2* se encuentra entre 20-30 ms¹⁴⁰.

El T2 también parece guardar también una relación con los valores de $T2^*$ ¹⁴¹, aunque no tan estrecha como la mostrada con el T1 en los estudios previamente descritos, sino que es más fuerte en presencia de depósito de hierro (casos con $T2^* < 20$ ms)¹⁴².

Sin embargo, los pacientes con SMD no han sido adecuadamente representados en estos estudios (sólo se incluyeron 4 pacientes en el estudio de Alam et al y 1 paciente en el de Sado et al). Las diferentes peculiaridades que caracterizan a la población con SMD, radicalmente diferentes a la población infantil/joven con TM, hace que estos resultados no puedan ser extrapolables y que exista la necesidad de estudiar su utilidad en este tipo de pacientes.

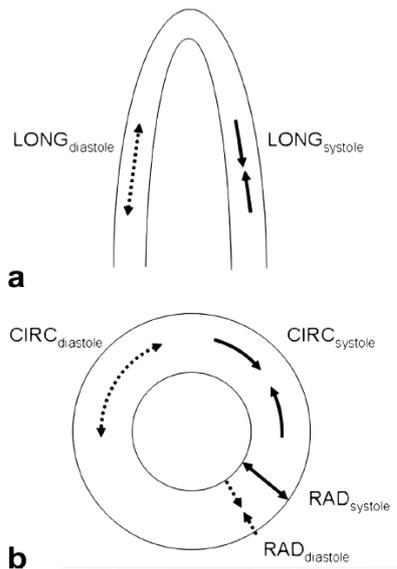
Las técnicas de mapeo no sólo son útiles en el diagnóstico de miocardiopatías, sino que han mostrado poseer valor pronóstico en determinadas patologías. El VEC es el parámetro quizás con mayor pronóstico demostrado en la actualidad, reflejando la presencia de fibrosis miocárdica¹⁴³, pero también el T1 se ha identificado como factor predictivo de mortalidad en la miocardiopatía dilatada (MCD) no isquémica y en la amiloidosis^{144,145}. En la actualidad se desconoce la relación con variables clínicas y el valor pronóstico del T1 y T2 *mapping* y del VEC en el SMD y en la miocardiopatía por sobrecarga férrica de cualquier causa. La potencial aplicación en la detección precoz de la sobrecarga férrica miocárdica podría influir en el tratamiento temprano y, por consiguiente, en el pronóstico de estos pacientes.

La caracterización tisular con T1 y T2 *mapping* ha demostrado ser una técnica muy reproducible, que no se afecta por campos magnéticos extrínsecos que causan inhomogeneidad a diferencia del $T2^*$ ¹⁴¹, y que es menos susceptible a artefactos debido a su adquisición mediante *single-shot*. Por el contrario, estas técnicas en la actualidad no se encuentran adecuadamente estandarizadas y los resultados no son extrapolables entre las distintas secuencias de adquisición y equipos¹²⁵, por lo que lo recomendado es validar los valores de referencia en cada equipo con la técnica de adquisición y postprocesado específica en una población de sujetos sanos¹¹³.

1.2.6.6 Técnicas de análisis de deformación miocárdica

1.2.6.6.1 Análisis de deformación miocárdica por ecocardiografía

El análisis de la deformación miocárdica permite la cuantificación de la contractilidad global y segmentaria ventricular. El cálculo de la deformación o *strain* y la tasa de deformación (*strain rate*) es factible con ecografía bidimensional mediante Doppler tisular (TDI – *tissue doppler imaging*) y, más recientemente, mediante el rastreo de señales endomiocárdicas (*speckle tracking*). La técnica más utilizada en la actualidad probablemente sea el *speckle tracking* en dos dimensiones por ecocardiografía (*two-dimensional speckle tracking imaging* -2DSTI-) por la posibilidad de obtener parámetros de deformación globales y su independencia del ángulo de adquisición frente al TDI, pero también pueden utilizarse técnicas de tres dimensiones en tiempo real (*real time three-dimensional echocardiography* -RT3DE-)¹⁴⁶. Es *speckle tracking* se realiza mediante técnicas de *tissue tracking*, fundamentalmente basadas en seguimiento del borde endocárdico durante el ciclo cardiaco. La longitudinal, radial y circunferencial son las tres deformaciones naturales de las fibras miocárdicas (figura 13). El *strain* se refiere al cambio en la longitud que resulta de la contracción de un segmento miocárdico expresado



como un porcentaje. El movimiento anormal de la pared, como la reducción del acortamiento longitudinal, que en ocasiones precede a la caída de la FEVI, es detectable mediante estas técnicas, permitiendo el diagnóstico de afectación subclínica en diferentes cardiopatías^{147,148}.

Figura 13. Esquema que representa los diferentes componentes de la deformación de la pared ventricular. a) deformación longitudinal sistólica y diastólica. b) deformación radial y circunferencial sistólica y diastólica. Abreviaturas: CIRC: circunferencial, LONG: longitudinal, RAD: radial. Fuente: Almutairi et al. Br J Radiol 2017¹⁴⁹.

El *global longitudinal strain* (GLS) ventricular ha sido el parámetro más utilizado en la actualidad, y representa la deformación miocárdica medida en el eje longitudinal, calculada generalmente como la media de los valores obtenidos en los tres planos apicales (3 cámaras, 2 cámaras y 4 cámaras). Su valor se expresa en negativo, pues representa el acortamiento longitudinal relativo del miocardio respecto a su longitud original, y cuanto más negativo sea, mejor es la función miocárdica¹⁵⁰. Los parámetros *global circumferential strain* (GCS) y *strain radial global* (GRS) del ventrículo izquierdo (VI) muestran la deformación miocárdica en el eje circunferencial y radial respectivamente. De la misma forma, mediante esta técnica pueden obtenerse los valores de los volúmenes ventriculares sistólicos y diastólicos y la FEVI. El *strain* también se ha utilizado en la valoración del ventrículo derecho (VD) y la aurícula izquierda (AI), siendo el GLS del VD un excelente predictor de disfunción derecha¹⁵¹.

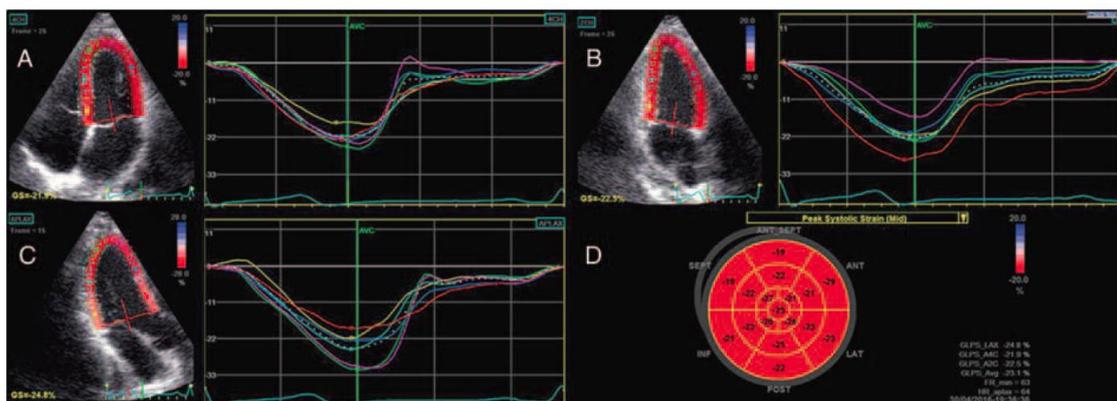


Figura 14. Cálculo del *strain* longitudinal global mediante *speckle tracking* por ecocardiograma 2D. Fuente: Tops et al. Eur J Heart Fail 2017¹⁵⁰.

A) apical 4 cámaras. B) apical 2 cámaras. C) apical 3 cámaras. D) representación en ojo de buey de los valores de *strain* longitudinal por segmentos y cálculo del *strain* longitudinal global mediante de la media de los valores obtenidos en los tres planos (-23,1%, compatible con la normalidad).

Sin embargo, estas anomalías no son específicas de ninguna cardiopatía incluyendo la miocardiopatía por sobrecarga férrica. Pequeños estudios observacionales en el campo de la TM han utilizado técnicas TDI y *strain* mediante *speckle tracking* 2D en la detección precoz disfunción sistólica^{152,153}. En 2003, un estudio observacional realizado en 52 pacientes con talasemia comparado con controles mostró la utilidad del TDI en la detección de alteraciones de la motilidad regional del VI y VD relacionadas con la sobrecarga férrica¹⁵⁴. En 2010, Cheung et al estudiaron por primera vez pacientes con TM mediante 2DSTI frente a controles y demostraron la relación entre los valores de la deformación diastólica longitudinal y circunferencial con la sobrecarga de hierro medida por T2*¹⁵⁵. Posteriormente, otros pequeños estudios observacionales en pacientes con talasemia han seguido insinuando la utilidad de estos parámetros en la miocardiopatía por sobrecarga férrica, identificando a los pacientes con disfunción sistólica subclínica (más frecuente que en controles sanos) y relacionándose con el T2*¹⁵⁴. Sin embargo, no siempre se ha establecido la relación con parámetros de sobrecarga férrica como la ferritina y el T2*^{153,156,157}, lo que reafirma la idea de que el hierro depositado no es el único mecanismo de disfunción ventricular que subyace en esta miocardiopatía.

En cuanto al diagnóstico de la miocardiopatía por sobrecarga férrica, se ha sugerido que podría usarse como un *screening* para disfunción ventricular en pacientes con talasemia bajo ST¹⁵². En 2016 se usó la técnica de *speckle tracking* 3D por primera vez en estos pacientes para calcular el *strain*, la torsión y la disincronía en pacientes con TM, que mostraron una alta sensibilidad para detectar sobrecarga férrica miocárdica¹⁵⁸. Sin embargo, esta afirmación no es extrapolable a la población con SMD, donde hasta ahora únicamente ha sido estudiado el papel del TDI en un pequeño grupo de pacientes sin obtener relación con la sobrecarga férrica¹⁰¹, y desconociéndose el papel de otras técnicas de deformación miocárdica. Los cambios que se producen con la edad en los parámetros de deformación miocárdica, junto con las diferentes características de los pacientes con SMD, hacen que los resultados obtenidos en TM puedan ser no aplicables estos pacientes.

Además, los parámetros de deformación miocárdica, especialmente el GLS, han demostrado tener un importante valor pronóstico en diferentes cardiopatías, incluso mayor que la fracción de eyección¹⁵⁹.

1.2.6.6.2 Análisis de deformación miocárdica por resonancia magnética

Recientemente ha sido demostrada la utilidad de la RMc para el análisis de la deformación miocárdica. Inicialmente se utilizaron técnicas de *tagging*, basadas en el análisis visual o cuantitativo de la pérdida de la perpendicularidad de la cuadrícula segmentaria¹⁶⁰ (figura 15). Estas técnicas requieren secuencias adicionales y un postprocesado complejo, lo que conlleva un exceso de tiempo empleado en el análisis.

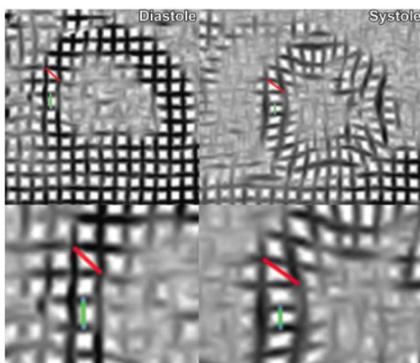


Figura 15. Cálculo de *strain* circunferencial y radial mediante *tagging* por RMc.

La línea verde representa la deformación circunferencial y la roja la radial en la cuadrícula segmentaria mediante la técnica de *tagging*.
Fuente: Jeung et al. *Radiographics* 2012¹⁶⁰.

Más tarde surgió el concepto de *feature tracking* (FT), un nuevo método de análisis basado en las imágenes de las secuencias de cine estándar de RMc analizadas a través de un software mediante técnicas de *tissue tracking*. Como he mencionado, esta técnica se basa en el seguimiento del desplazamiento diferentes puntos del borde endocárdico¹⁶¹ (figura 16).

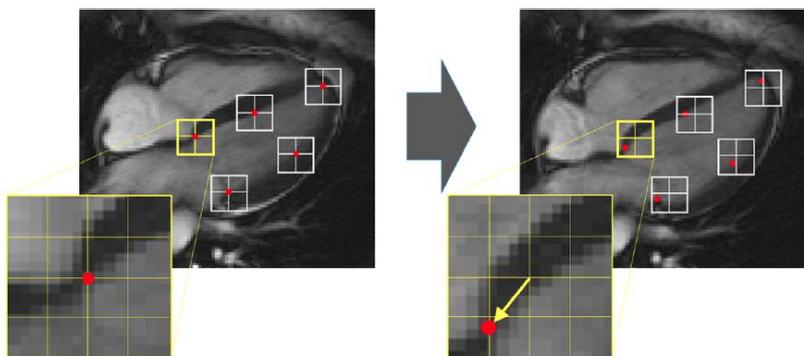


Figura 16. Técnica de *tissue tracking*, utilizada en el método de *feature tracking* por RMc.

En la figura de la derecha se observan los puntos miocárdicos seleccionados, y en la de la izquierda, cómo se identifica el desplazamiento de los mismos, en este caso en la dirección longitudinal.

Fuente: Pedrizzetti et al. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016¹⁶¹.

El análisis del *strain* y *strain rate* mediante FT por RMc es factible y altamente reproducible¹⁶¹. Esta técnica no es dependiente de la ventana acústica como en el caso de la ecocardiografía, por lo que parece que puede ser aplicada a todos los pacientes¹⁶³. En comparación con el ecocardiograma, existe un buen acuerdo entre las medidas de GLS y GCS del VI y GLS del VD y algo menor en el caso del GRS del VI¹⁴⁸. Los resultados también son comparables a los del *tagging* por RMc, pero de adquisición más rápida y sencilla¹⁶³.

Esta técnica ha demostrado ser un importante factor pronóstico en diferentes tipos de cardiopatía, a pesar de lo cual su uso no se encuentra extendido en la actualidad^{164,165,166}. Por otra parte, la experiencia de la persona que lo analiza influye en el resultado, por lo que es una técnica que requiere entrenamiento¹⁶⁷.

En el campo de la miocardiopatía por sobrecarga férrica estas técnicas aún no han sido desarrolladas, únicamente un pequeño estudio ha utilizado la técnica de *tagging* para detectar disfunción subclínica en pacientes con talasemia y otras anemias hereditarias¹⁶⁸. Sin embargo, en la

actualidad se desconoce la utilidad del FT en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con SMD o con miocardiopatía por sobrecarga férrica de cualquier causa.

1.2.7. Pronóstico

La cardiopatía supone la principal causa de muerte en pacientes con TM⁶⁶ y la segunda en el caso del SMD^{13,42}, fundamentalmente relacionada con la sobrecarga férrica. Este dato destaca la importancia de la miocardiopatía por sobrecarga férrica en el curso de las enfermedades hematológicas que requieren ST crónico.

En general, el pronóstico de la miocardiopatía por sobrecarga férrica es peor que en otras miocardiopatías infiltrativas o miocardiopatía idiopática¹⁶⁹ (Figura 17).

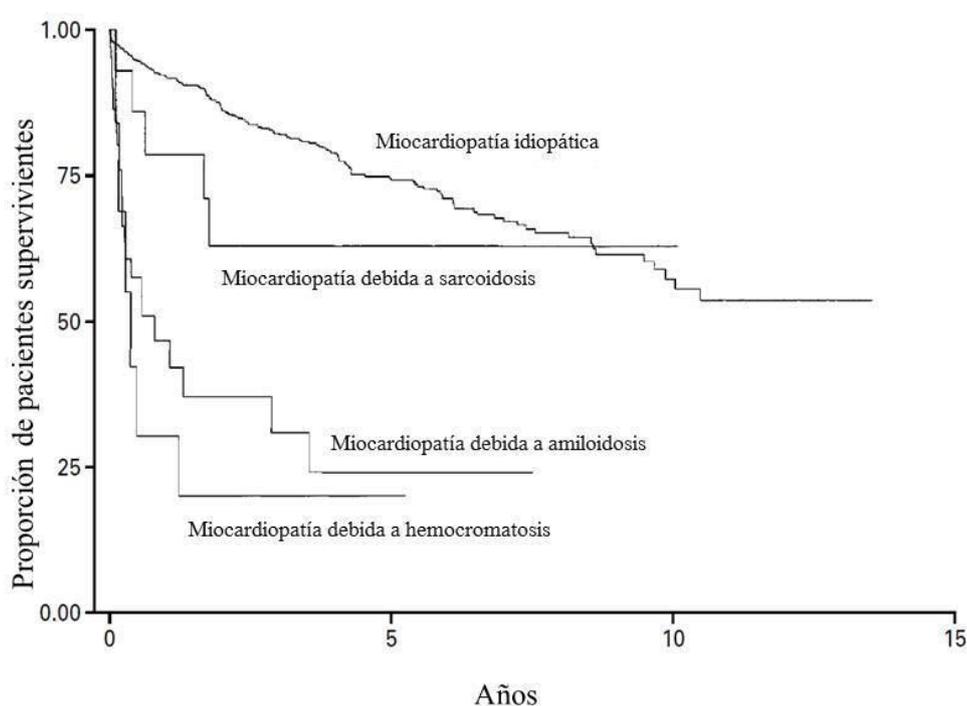


Figura 17. Supervivencia de la miocardiopatía debida a hemocromatosis comparada con amiloidosis, sarcoidosis y miocardiopatía idiopática.

Fuente: adaptada de Felker GM, et al. *N Engl J Med* 2000¹⁶⁹.

Como se ha mencionado, la presencia de sobrecarga férrica miocárdica severa conduce irremediablemente al desarrollo de IC¹²³. Aunque la presencia de esta IC suele ser un evento tardío en la evolución de la enfermedad, una vez que aparece, las consecuencias suelen ser fatales, con un rápido deterioro y fallecimiento precoz a pesar de un tratamiento de quelación intensivo¹⁶⁹.

La mortalidad hospitalaria en casos de IC aguda en clase funcional IV de la NYHA supera el 50%⁶⁶ y la supervivencia en casos de afectación cardiaca importante es inferior a un año⁷¹.

1.2.8. Tratamiento

1.2.8.1 Tratamiento quelante del hierro

La miocardiopatía por sobrecarga férrica es una patología potencialmente prevenible, pero también reversible mediante tratamiento con fármacos quelantes del hierro¹⁰⁶.

La prevención de la toxicidad por el hierro a nivel de cualquier órgano debe establecerse mediante el tratamiento con quelantes de hierro en todo paciente en riesgo de sobrecarga férrica debido a transfusiones repetidas, y debe hacerse adaptado a las características de cada paciente según se ha explicado en el apartado *1.1.6 Tratamiento quelante del hierro*. Su beneficio en la supervivencia de pacientes con SMD se ha sugerido con estudios retrospectivos, prospectivos y metaanálisis^{37,38,39,40,41,42}, y recientemente se ha confirmado con los resultados preliminares del ensayo clínico aleatorizado TELESTO⁴³.

Una vez se ha producido la sobrecarga férrica miocárdica, el tratamiento es más eficaz cuando el diagnóstico se realiza de forma precoz y los pacientes presentan menor depósito de hierro y menor disfunción ventricular¹⁷⁰. La sola presencia de sobrecarga férrica miocárdica debe hacer iniciar o intensificar el tratamiento quelante del hierro de un paciente bajo ST. La presencia de sobrecarga severa ($T2^* < 10$ ms) o de disfunción ventricular, debe hacer instaurar una terapia intensiva, pues estos hallazgos disminuyen drásticamente la supervivencia de estos pacientes¹²⁶. El principal objetivo de la terapia pretende la titulación óptima de quelante del hierro para prevenir el desarrollo de disfunción ventricular y arritmias, a la vez que se evita la toxicidad derivada de estos fármacos.

Los tres fármacos quelantes del hierro disponibles en la actualidad han sido estudiados en el entorno del tratamiento de la miocardiopatía por sobrecarga férrica, casi siempre en pacientes talasémicos, población a la que se resumen los escasos estudios aleatorizados.

La deferoxamina intravenosa (iv) ha demostrado aumentar la supervivencia en los pacientes con TM, mejora el $T2^*$ cardíaco a la vez que los volúmenes y la función biventricular^{107,171}. El deferasirox ha mostrado mejorar el aclaramiento de hierro mediante la reducción del $T2^*$ cardíaco¹⁷², aunque no se muestra tan eficaz en casos de sobrecarga férrica severa, y no ha demostrado actualmente cambios en la FEVI o en la supervivencia^{173,174}. El estudio randomizado CORDELIA mostró la no inferioridad del deferasirox comparado con la deferoxamina subcutánea (sc) en la reducción del hierro miocárdico en pacientes con talasemia, sin mostrar cambios en la FEVI con ninguno de los dos fármacos¹⁷⁵. La deferiprona también se ha mostrado eficaz en la reducción del hierro miocárdico¹⁷⁶. Un estudio randomizado comparó la deferiprona vía oral (vo) con la deferoxamina sc en pacientes con talasemia, mostrando que la deferiprona era más eficaz en el aclaramiento de hierro miocárdico medido mediante $T2^*$ y que además mejoraba la FEVI¹⁷⁷. Estos resultados se reflejaron en el pronóstico de los pacientes con TM, en los que se observó una mejoría en cuanto a eventos cardiovasculares y supervivencia¹⁷⁸, lo que colocó a este fármaco como quelante de elección en monoterapia en casos de afectación cardíaca.

La combinación de fármacos quelantes del hierro ofrece mayor aclaramiento del hierro y está especialmente indicada en los casos de afectación cardíaca. La adición del deferasirox a la deferoxamina mejora el depósito férrico cardíaco¹⁷⁹. Sin embargo, la combinación de deferoxamina iv o sc y

deferiprona se ha mostrado como la más eficaz en el aclaramiento del hierro cardiaco y hepático y en cuanto a mejoría de la FEVI en comparación con la monoterapia^{180,181} (figura 18). El resultado no se mantiene concordante en todos los grados de sobrecarga férrica miocárdica en los diferentes estudios, de forma que el aclaramiento de hierro miocárdico es muy eficaz en etapas de depósito leve-moderado, pero existen resultados dispares en los casos severos^{182,183}. Estos resultados refuerzan la idea de que la sobrecarga férrica miocárdica severa es más resistente al tratamiento, resaltando una vez más la importancia del diagnóstico precoz. Esta combinación también ofrece beneficios en la mejoría de la FEVD¹⁸⁴. Por otra parte, la combinación de fármacos permite la reducción de dosis de la deferoxamina parenteral, lo cual disminuye los efectos secundarios sin afectar al efecto en la mejoría cardiaca¹⁸². Por último, aunque la combinación de deferiprona y deferasirox apenas ha sido usada, podría ser una alternativa para evitar el uso de quelante parenteral en el caso de miocardiopatía⁵⁶.

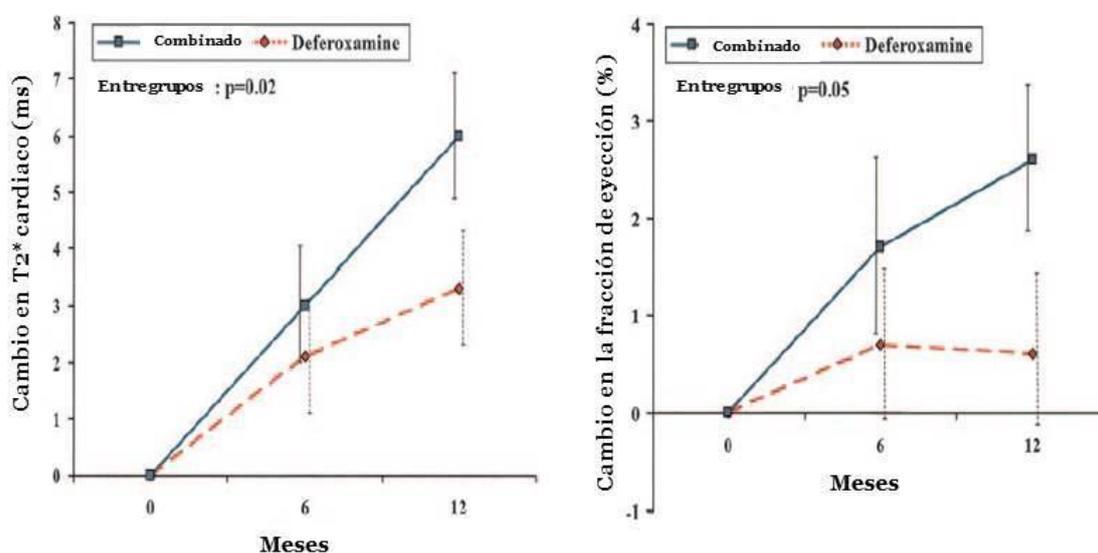


Figura 18. Mejoría del T2* y FEVI en la terapia combinada mediante deferoxamina y deferiprona frente a deferoxamina en monoterapia.
Fuente: adaptado de Tanner et al. *Circulation* 2007¹⁸⁰.

En el caso del SMD, los datos disponibles en miocardiopatía por sobrecarga férrica son escasos y fundamentalmente extraídos de estudios retrospectivos⁷⁶ pero parece que el tratamiento quelante del hierro es eficaz en el aumento del T2* miocárdico⁷⁷, en la reversión de la miocardiopatía por sobrecarga férrica¹⁸⁵, y podría reducir los eventos cardiovasculares y la muerte de causa cardiaca^{37,39}. Los resultados de los diferentes estudios de los quelantes del hierro en talasemia se han extrapolado a otras patologías que conducen a sobrecarga férrica, estableciendo un patrón en el tratamiento de la miocardiopatía por sobrecarga férrica en general.

De forma que, en pacientes asintomáticos con siderosis cardiaca demostrada, el tratamiento de elección serán los quelantes vía oral, preferentemente deferiprona, y sobre todo en los casos con FEVI reducida^{66,183}. La combinación de deferoxamina iv o sc y deferiprona vo está recomendada en pacientes con disfunción ventricular y depósito férrico moderado-severo^{47,66}, puesto que mejora el aclaramiento

del hierro cardiaco y hepático y mejora la función sistólica en comparación con la monoterapia¹⁸⁶. De la misma forma, este tratamiento intensivo y agresivo debe adoptarse en el caso de pacientes sintomáticos, dado el mal pronóstico que el desarrollo de IC supone⁶⁶. Especialmente en los pacientes con IC aguda, el tratamiento debe instaurarse en una unidad de cuidados intensivos. En estos casos, la estabilización clínica tras el inicio de la quelación suele ocurrir en los primeros 15 días, pero en ocasiones puede llevar meses⁶⁶.

Estudios longitudinales muestran que el T2* mejora de forma paralela junto con la función ventricular con el tratamiento quelante del hierro^{107,180}. Por ello, la monitorización ideal del tratamiento en los pacientes con miocardiopatía por sobrecarga férrica debe hacerse mediante RMc, de modo que la evolución en el T2* y la función ventricular guíen la terapia^{187,188}. El hierro cardiaco se aclara a una velocidad mucho más lenta que el hepático, indicando que las técnicas de imagen cardiaca deben ser las utilizadas en la monitorización terapéutica y no pruebas hepáticas¹⁰⁸. No existe consenso en la periodicidad de la misma, pero su frecuencia irá determinada por el grado de sobrecarga férrica basal, la clínica, la función ventricular y la historia de quelación.

1.2.8.2 Otros tratamientos

Junto al tratamiento con quelantes del hierro, se debe instaurar el tratamiento convencional de la IC, añadiendo aquellos fármacos que han demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con disfunción sistólica de VI en el caso de que la hubiera¹⁸⁹. De esta forma, el cardiólogo juega un papel importante en el tratamiento de estos pacientes.

En el caso de la miocardiopatía por sobrecarga férrica en pacientes como hemocromatosis hereditaria, la flebotomía es el tratamiento de elección, aunque a menudo puede ser combinada con quelantes en casos de afectación cardiaca severa¹⁹⁰. Sin embargo, este tratamiento debe ser evitado durante la fase de IC sintomática.

Además del tratamiento convencional de la IC y de los quelantes del hierro, se han propuesto una serie de terapias para la sobrecarga férrica en general, y la miocardiopatía por sobrecarga férrica en particular, cuyo papel se encuentra en la actualidad bajo investigación. Dado que el hierro promueve el metabolismo oxidativo, diferentes antioxidantes como la vitamina E, la N-acetilcisteína, el paracetamol, el d-propranolol o derivados de la cúrcuma se han ensayado en el entorno de la sobrecarga férrica. En modelos animales los antioxidantes reducen el estrés oxidativo a nivel cardiaco y parecen reducir el depósito de hierro miocárdico y mejorar la función cardiaca^{191,192}. Actuando por otra vía, los calcio-antagonistas bloquean los canales de calcio voltaje dependientes tipo L, los cuales han sido relacionados con el transporte de hierro al interior de los miocardiocitos. El uso de calcio-antagonistas podría proteger de la sobrecarga férrica cardiaca en estadios precoces como sugieren algunos estudios¹⁹³. Otra posible terapia podría basarse en aumentar los niveles de hepcidina mediante suplementos o inductores de la misma, de forma que se supla la deficiencia que caracteriza a los pacientes como hemocromatosis hereditaria o secundaria⁷⁴.

1.3. Miocardiopatía por sobrecarga férrica en pacientes con síndrome mielodisplásico

En el SMD, debido a las citopenias que caracterizan esta enfermedad, los pacientes precisan ST de hemoderivados, principalmente CH, ya que la anemia es la citopenia más frecuente. El ST crónico de CH expone a los pacientes con SMD a desarrollar afectación orgánica, en la que se incluye el corazón. La miocardiopatía por sobrecarga férrica es más frecuente en los grupos de pacientes con SMDbR, debido a su dependencia transfusional durante periodos prolongados de tiempo²⁴. Los pacientes con SMDbR son susceptibles a presentar complicaciones cardiacas con frecuencia, especialmente aquellos con dependencia transfusional⁵⁸. Entre un 7–16% de pacientes con SMDbR desarrollarán miocardiopatía por sobrecarga férrica^{61,64}, constituyendo una de las etiologías de cardiopatía identificadas en estos pacientes, junto con la cardiopatía isquémica.

En los pacientes con SMD, se ha sugerido que una menor carga transfusional, con menores grados de depósito férrico como los que se dan en otras patologías como la TM, podrían causar mayor afectación miocárdica por mecanismos distintos de toxicidad celular y susceptibilidad genética^{36,65,194}. Esto hace que probablemente la monitorización de estos pacientes para la detección de la sobrecarga férrica miocárdica no pueda ser exacta a la utilizada en la TM, y que posiblemente tenga que realizarse de forma precoz¹⁹⁴.

Aunque la presentación clínica no difiere de otras causas de miocardiopatía por sobrecarga férrica, la edad avanzada, el síndrome anémico y la comorbilidad de estos pacientes pueden enmascarar los síntomas cardiológicos.

El diagnóstico de la miocardiopatía por sobrecarga férrica en este grupo de pacientes no difiere de otras enfermedades susceptibles de desarrollarla, como la TM. Sin embargo, el papel de la caracterización tisular con técnicas paramétricas T1 y T2 o el análisis de deformación miocárdica mediante *speckle tracking* por ecocardiografía o FT por RMc aún no ha sido establecido en el entorno del SMD.

El beneficio del tratamiento quelante del hierro en pacientes con SMDbR, que anteriormente había sido discutido debido a la edad avanzada, comorbilidad y limitada supervivencia de estos pacientes, se ha demostrado en los últimos años en varios estudios^{37,38,39,40,41,42}. Esta terapia mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos cardiacos⁴². Las diferentes guías de práctica clínica del SMD establecen el tratamiento quelante del hierro en pacientes bajo ST, pero no detallan la terapia en casos de miocardiopatía por sobrecarga férrica^{2,19,45,46}. Por ello, el esquema terapéutico suele basarse en el utilizado en pacientes con TM⁶⁶. El tratamiento debe tener en cuenta que los pacientes con SMD representan una población diferente a los jóvenes con TM, en los que se han estudiado los quelantes de hierro en profundidad. Sin embargo, es válida una aproximación similar a la utilizada en la TM en cuanto al uso de diferentes quelantes en monoterapia o en combinación según la presencia y grado de afectación cardíaca para pacientes con SMD, siempre individualizando ante la existencia de comorbilidades, efectos secundarios y expectativa de vida^{36,55}.

2- HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las hipótesis de trabajo son las siguientes:

1. Una valoración sistemática de los pacientes con SMDbR mediante estudio cardiológico permite detectar cardiopatía estructural no conocida, y podría llevar a instaurar el tratamiento adecuado y mejorar la calidad de vida y/o pronóstico de estos pacientes.

Los enfermos con SMDbR, mayoritariamente, tienen una edad avanzada, comorbilidades importantes y una reserva cardiovascular reducida. La presencia de cardiopatía estructural en los pacientes con SMDbR es frecuente. Sospechar la presencia de enfermedad cardíaca puede ser un reto debido a la presencia de síntomas similares a los de la IC que a menudo los enmascaran (ej.: síndrome anémico). Estos pacientes no son valorados de forma sistemática por Cardiología. La evaluación cardiológica protocolizada en estos pacientes permitiría identificar la enfermedad cardiovascular y detectar a los enfermos con sobrecarga férrica miocárdica. La consulta especializada de Cardiohematología permite la optimización del tratamiento cardiovascular en los pacientes con SMD.

2. La elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes con SMDbR no sólo es debida a la siderosis cardíaca.

La alta incidencia de eventos cardiovasculares en esta población no siempre se debe a miocardiopatía por sobrecarga férrica, como ocurre en otras anemias que requieren ST crónico, por ejemplo, la TM. No siempre se ha identificado la causa de la elevada incidencia de insuficiencia cardíaca o arritmias en los pacientes con SMDbR⁵⁸. La identificación de otras etiologías de cardiopatía en estos pacientes permitiría el tratamiento específico y, en ocasiones, la prevención de su desarrollo, como el caso de la cardiopatía isquémica en pacientes con alta carga de factores de riesgo cardiovascular.

3. La fracción aminoterminal del precursor del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) aporta valor diagnóstico en la identificación de pacientes con SMDbR con insuficiencia cardíaca.

El diagnóstico de IC no siempre es sencillo en pacientes con SMD por la convergencia de síntomas confusorios. La utilización de biomarcadores como el NTproBNP en esos enfermos, facilita la identificación de sujetos con IC que precisan ajuste de tratamiento farmacológico. El alto valor predictivo negativo de este biomarcador cardíaco permitiría descartar la IC como causa de disnea en una población susceptible de presentar ese síntoma debido a múltiples etiologías (síndrome anémico, comorbilidades respiratorias, etc).

4. El NT-proBNP tiene valor pronóstico en pacientes con SMDbR.

Los péptidos natriuréticos han mostrado un importante valor pronóstico en múltiples cardiopatías, dado que su aumento se asocia a un mayor riesgo de complicaciones, una peor evolución clínica y

mayor mortalidad^{84,195}. Su determinación en la población con SMDbR, la cual presenta alta prevalencia de enfermedad cardiovascular y una relevante proporción de mortalidad atribuible a la misma, podría constituir un factor pronóstico de utilidad. Su uso en el seguimiento de pacientes con SMDbR y enfermedad cardiovascular podría ayudar a la identificación de pacientes con más alto riesgo de complicaciones y mortalidad cardiovascular, y de esta forma guiar el tratamiento.

5. La TnTUS tiene valor pronóstico en pacientes con SMDbR.

La troponina es un marcador de daño miocárdico con demostrada utilidad en el campo de la cardiotoxicidad por quimioterapia o en miocardiopatías por depósito como la amiloidosis^{89,90}. Su determinación en los pacientes con SMDbR podría determinar daño miocárdico derivado de cardiotoxicidad por depósito férrico o enfermedad cardiovascular de otras etiologías. La TnTUS podría tener valor pronóstico en la población de pacientes con SMDbR, dado que su aumento es un potente marcador de mortalidad en múltiples entornos de afectación cardíaca¹⁹⁶.

6. El ecocardiograma transtorácico no permite la detección de miocardiopatía por sobrecarga férrica en pacientes con SMDbR.

Estudios pequeños en pacientes con SMD muestran que los hallazgos por ecocardiograma no se relacionan adecuadamente con la sobrecarga férrica¹⁰¹. La disfunción diastólica es muy frecuente en la población anciana, por lo que en pacientes con SMD, que característicamente tienen edad avanzada, no sirve como screening de miocardiopatía por sobrecarga férrica como en el caso de pacientes jóvenes con talasemia⁹⁸.

7. El uso de técnicas de caracterización tisular de RMc T1 y T2 *mapping* permite detectar siderosis cardíaca en estadios más precoces que el tiempo de relajación T2*.

Los tiempos de relajación T1 y T2 se correlacionan con el tiempo T2* en pacientes talasémicos con o en riesgo de sobrecarga miocárdica^{135,136}. Esta relación no ha sido adecuadamente establecida en pacientes con SMD, los cuales prácticamente no han sido incluidos en los estudios publicados con T1 y T2 *mapping*. En pacientes con SMDbR los tiempos de relajación T1 y T2 podrían modificarse debido a la sobrecarga férrica y correlacionarse con el *gold estándar* T2*.

Por otra parte, como se ha sugerido en pacientes con TM¹³⁶, el T1 podría afectarse más precozmente que el T2* debido a la sobrecarga férrica miocárdica en pacientes con SMD. Su afectación más precoz que el T2* podría aportar mayor sensibilidad para la detección de hierro intramiocárdico.

8. Los tiempos de relajación T2 y T1 pueden ser factores predictores pronósticos en pacientes con SMDbR.

Las técnicas paramétricas de caracterización tisular por RMc han demostrado aportar valor pronóstico en diferentes cardiopatías. En la actualidad se desconoce la relación con variables clínicas y el valor pronóstico del T1 y T2 *mapping* en el SMD y en la miocardiopatía por sobrecarga férrica de cualquier causa. El uso de estos parámetros podría tener un valor pronóstico en la miocardiopatía por sobrecarga férrica, como ha demostrado anteriormente el T2*.

9. Las técnicas de deformación miocárdica tanto por RMc podrían tener un papel en el diagnóstico precoz de miocardiopatía por sobrecarga férrica mediante la detección de disfunción sistólica incipiente. Estos parámetros además podrían tener valor pronóstico como se ha demostrado en otro tipo de cardiopatías diferentes a la miocardiopatía por sobrecarga férrica.

Las técnicas de deformación miocárdica permiten la detección de disfunción sistólica incipiente en diferentes cardiopatías. Como se ha sugerido en pacientes con TM, la disfunción sistólica subclínica permite identificar pacientes con sobrecarga férrica miocárdica en estadios precoces¹⁵². Actualmente no ha sido analizado el valor diagnóstico de las técnicas de deformación miocárdica diferentes al TDI en pacientes con SMD. El análisis de la deformación miocárdica mediante FT por RMc podría aportar valor diagnóstico en la miocardiopatía por sobrecarga férrica en pacientes con SMDbR.

En la actualidad, se desconoce el valor pronóstico de las técnicas de deformación miocárdica en los pacientes con SMD y en la miocardiopatía por sobrecarga férrica de cualquier causa. Dado que la disfunción sistólica en la miocardiopatía por sobrecarga férrica representa un estadio avanzado de la cardiopatía con menos posibilidad de éxito terapéutico, la detección temprana de la misma, previa a la caída de la FEVI, podría ser muy útil para instaurar el tratamiento adecuado. En este sentido, las técnicas de deformación miocárdica son lo más adecuado para garantizar la detección de todos los pacientes con disfunción y de esta forma, probablemente, mejorar el pronóstico.

3- OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es determinar la utilidad de una valoración cardiaca exhaustiva en pacientes con SMDbR incluyendo biomarcadores, pruebas de imagen con nuevas técnicas de caracterización tisular y deformación miocárdica por RMc.

Para la consecución de este objetivo será necesario analizar las siguientes variables:

1. Determinar la prevalencia de cardiopatía estructural y miocardiopatía por sobrecarga férrica en los pacientes con SMDbR.
2. Analizar el valor del biomarcador cardiaco NT-proBNP en el diagnóstico de IC y el pronóstico de pacientes con SMDbR.
3. Establecer el valor pronóstico de la TnTUS en pacientes con SMDbR bajo soporte transfusional.
4. Estudiar la utilidad del uso sistemático de ecocardiograma en pacientes con SMDbR en el diagnóstico de cardiopatía.
5. Determinar la utilidad del uso sistemático de RMc en pacientes con SMDbR en el diagnóstico de cardiopatía por cualquier causa y miocardiopatía por sobrecarga férrica.
6. Investigar la utilidad de las técnicas de caracterización tisular de RMc T1 y T2 *mapping* en la detección de siderosis cardiaca comparado con el tiempo T2*, así como su correlación con parámetros relacionados con la sobrecarga férrica y su valor pronóstico.
7. Determinar el beneficio de las técnicas de deformación miocárdica por RMc en la detección precoz de disfunción sistólica, su relación con la sobrecarga férrica miocárdica y su valor pronóstico.
8. Analizar si el estudio cardiaco exhaustivo incluyendo RMc influye en la toma de decisiones terapéuticas en estos pacientes.
9. Examinar el pronóstico de estos pacientes con un seguimiento de eventos cardiovasculares y mortalidad.
10. Estudiar los factores predictores pronósticos independientes en nuestra población.

4- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio. Criterios de inclusión y exclusión

El estudio IRON-HEART-SMD (Evaluación de la caRdiotOxicidad por depósito de hierro en pacieHtes HEmAtológicos con síndRome mielodislásico de bajo grado: uso de nuevas Técnicas de imagen) es un estudio observacional, prospectivo y unicéntrico en pacientes con SMD derivados desde el Servicio de Hematología de Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), hospital de referencia para esta enfermedad en Castilla y León y parte del área de Extremadura.

La población de estudio incluye pacientes con SMD clasificado como de muy bajo, bajo o intermedio riesgo de la clasificación pronóstica IPSS-R, todos ellos encuadrados bajo el nombre de SMDbR. En la tabla 10 se definen los criterios de inclusión y exclusión en el estudio.

Criterios de inclusión

- SMD de muy bajo, bajo o intermedio riesgo de la clasificación pronóstica IPSS-R
- Mayores de 18 años
- Autorización para el estudio mediante firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión

- SMD de alto o muy alto riesgo de la clasificación pronóstica IPSS-R
-

Tabla 10. Criterios de inclusión y de exclusión

Se definieron tres grupos de pacientes en función del número total de concentrados de hematíes (CH) recibidos: bajo <25 CH, medio 25-125 CH, alto >125 CH.

Desde el servicio de Hematología se derivaron los pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión para participar en el estudio al Servicio de Cardiología. Se realizó un estudio basal incluyendo valoración cardiológica, análisis sanguíneo, electrocardiograma (ECG), una ecocardiografía transtorácica y un estudio con RMc en el momento de la inclusión. Se realizó un seguimiento clínico de los pacientes en consulta específica de Cardio-Hematología, con la realización de pruebas complementarias cardíacas en el caso de haber detectado cardiopatía estructural a la inclusión que precisara seguimiento, y ajuste de tratamiento caqrdiovascular. Así mismo, se realizó un seguimiento de eventos cardiovasculares y de mortalidad (figura 19).

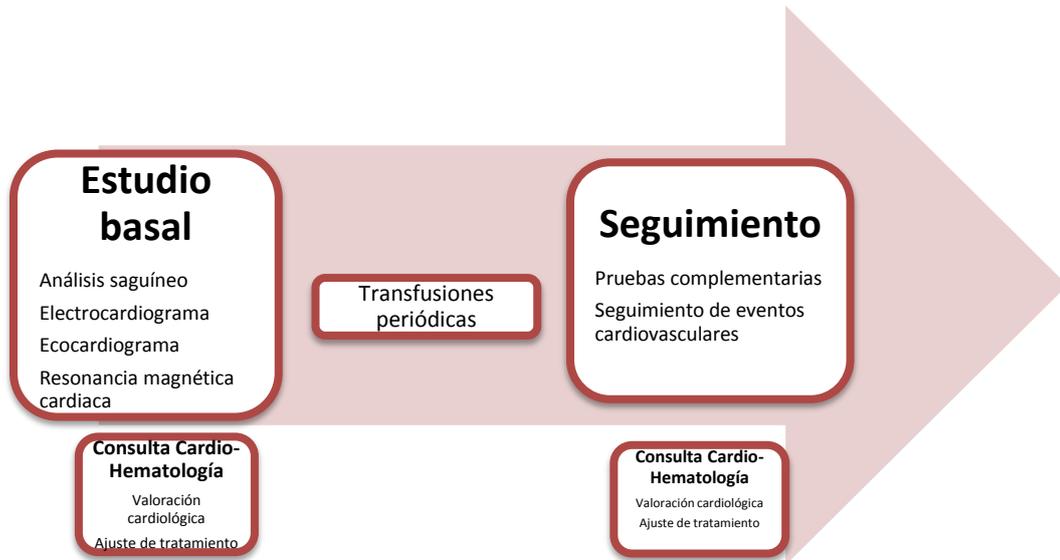


Figura 19. Diseño del estudio.

Por otra parte, se seleccionaron un grupo de trece controles sin cardiopatía, a los que se les realizó analítica con determinación de biomarcadores, ecocardiograma y RMc mediante el mismo protocolo. La figura 20 resume la población de estudio y las pruebas complementarias realizadas.

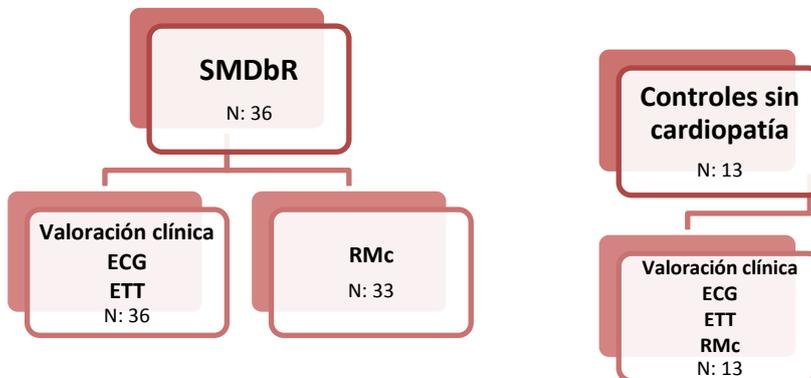


Figura 20. Población de estudio.

Abreviaturas: ECG: electrocardiograma, ETT: ecocardiograma transtorácico, RMc: resonancia magnética cardíaca, SMDbR: síndrome mielodisplásico de bajo riesgo.

4.2. Consulta de inclusión

En la primera consulta realizada a los pacientes incluidos se efectuó una evaluación clínica en la consulta específica de cardio-hematología, realizándose la anamnesis completa, la exploración física, así como la valoración de las pruebas complementarias.

La anamnesis incluyó un cuestionario de calidad de vida validado en pacientes con IC, el cuestionario «Minnesota Living With Heart Failure» (cMLWHF). Consta de 21 ítems que se desglosan en tres dimensiones (física, social y emocional) con una puntuación global de 0-105 puntos) (anexo 1).

4.2.1. Análisis sanguíneo

Se realizó un análisis sanguíneo completo a todos los pacientes. La analítica se realizó en el laboratorio de Análisis Clínicos del CAUSA, formando parte del seguimiento rutinario de estos pacientes e incluyendo los siguientes parámetros:

- El estudio incluyó analítica completa: hemograma, ionograma, función renal, pruebas de función hepática, perfil glucémico mediante hemoglobina glicosilada, metabolismo lipídico, perfil tiroideo y estudio de coagulación.
- El estudio del hierro incluyó hierro, ferritina, transferrina, IST. El nivel de ferritina sérica se midió a la semana de la trasfusión sanguínea usando el método de ELYSA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent assay*).
- El estudio de biomarcadores cardíacos incluyó TnTUS y NT-proBNP. La concentración en plasma de NT-proBNP se determinó mediante un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia ECLIA (Elecsys® pro BNP de Roche Diagnostics).

4.2.2. Electrocardiografía

Se registró en el Servicio de Cardiología por el personal implicado en el proyecto con un equipo estándar de registro de superficie de 12 derivaciones con filtrado de señal. El trazado electrocardiográfico se realizó a una velocidad de 25 mm/seg y calibrando la amplitud de 1mm como equivalente a 0,1mV.

4.2.3. Ecocardiografía transtorácica

A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma transtorácico (ETT) con un ecocardiógrafo de última generación (EPIQ 7 MATRIX, Philips). El examen se ajustó al protocolo del laboratorio de imagen para ecocardiograma general, incluyendo adquisiciones en modo M, análisis en 2D, Doppler color, Doppler pulsado y continuo, Doppler tisular y análisis de deformación miocárdica mediante *speckle tracking*.

El análisis y post-procesado se llevó a cabo sobre la estación de trabajo Philips XCelera y QLab 9.0.

Se analizó la estructura y geometría ventricular izquierda, la función sistólica ventricular izquierda, función diastólica del ventrículo izquierdo, análisis de la deformación miocárdica, dimensiones de la aurícula izquierda, la presión sistólica pulmonar, la estructura y tamaño ventricular derecho, la función ventricular derecha, la morfología y la función valvular, la presencia y cuantificación del derrame pericárdico u otras alteraciones. Las medidas y los valores de normalidad se realizaron siguiendo las recomendaciones de las actuales guías de ecocardiografía^{93,96,197,198}. La tabla 11 resume el protocolo de adquisición y postprocesado del ETT para el presente estudio.

Estudio ETT	Adquisición	Postprocesado y análisis		
Planos morfología y función cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Planos 2D apicales estándar (2 cámaras, 4 cámaras y 3 cámaras) ➤ Planos 2D ejes cortos estándar (VAo+VP, basal, músculos papilares y apical) ➤ Plano subcostal ➤ Doppler pulsado TSVI, TSVD, mitral, venas pulmonares. ➤ TDI mitral medial y lateral, y VD lateral 	Medidas ventrículo izquierdo	Medidas ventrículo derecho	Otras medidas
		DTDVI DTSVI Grosor VI (SIV y PP) GRP Masa VI VTDVI VTSVI Contractilidad regional FEVI Simpson biplano	DTDVD Diámetro TSVD TAPSE S' anillo tricuspídeo	Área y volumen AI Área y volumen AD Diámetro raíz aórtica Diámetro aorta Diámetro VCI Presión sistólica pulmonar estimada Derrame pericárdico Onda E, onda A, e' lateral y septal TRIV Tiempo llenado mitral
Planos análisis valvular	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Doppler color y continuo sobre VAo, VM, VT y VP. 	Morfología y función valvular		
Análisis de deformación miocárdica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Planos apicales estándar (2 cámaras, 4 cámaras y 3 cámaras) 	Postprocesado <i>speckle tracking</i> QLab 9.0: GLS VI VTDVI VTSVI FEVI		

Tabla 11. Protocolo de adquisición y análisis ecocardiograma transtorácico.

Abreviaturas: AD: Aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, ETT: ecocardiograma transtorácico, GCS: Global circumferential strain, GLS: Global strain longitudinal, GRP: grosor relativo de pared, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, PP: Pared posterior, SIV: septo interventricular, TAPSE: tricuspíd annulus plane systolic excursión, TDI: tissue Doppler imaging, TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica, TSVD: Tracto de salida ventrículo derecho, TSVI: tracato de salida del ventrículo izquierdo, VAo: válvula aórtica, VCI: vena cava inferior, VM: válvula mitral, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo, VP: válvula pulmonar, VT: válvula tricuspídea, VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

4.2.4. Resonancia magnética cardiaca

Se realizó a todos los pacientes excepto contraindicación absoluta (material protésico metálico, dispositivos de estimulación cardiaca o claustrofobia).

Se llevó a cabo mediante el equipo de RM Philips 1,5T Achieva DS Nova Freave 32, con gating y bobina de 32 elementos, disponible en el Servicio de Cardiología. Se utilizó contraste de Gadolinio con una dosis de 0.15mmol/kg. En los pacientes con insuficiencia renal crónica con filtrado glomerular inferior a 30ml/m² el estudio se llevó a cabo sin contraste.

Se efectuó un estudio completo de RMc que incluyó secuencias para estudiar la morfología y función cardiaca (cine mediante *steady-state free precession* (SSFP) en ejes largos y cortos), análisis de deformación miocárdica mediante *feature tracking*, y secuencias de caracterización tisular: realce tardío de gadolinio, T2* *mapping*, así como secuencias recientemente implantadas en investigación (T1 y T2 *mapping*). El análisis y postprocesado se realizó siguiendo las recomendaciones actuales^{114,116}. Se analizó el tamaño, geometría y función biventricular, análisis de la deformación miocárdica biventricular, la

caracterización tisular del miocardio, el tamaño de ambas aurículas, el tamaño de la aorta, así como la presencia de valvulopatías, derrame pericárdico u otras alteraciones. En la tabla 12 se detalla el protocolo de este estudio en cuanto a los métodos de adquisición y las medidas realizadas en el análisis de la RMc.

Estudio RMc	Adquisición	Postprocesado y análisis		
Secuencias de morfología y función cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Topograma axial, coronal y sagital ➤ SSFP: ejes largos estándar (2 cámaras, 4 cámaras y 3 cámaras) y ejes cortos 	Medidas ventrículo izquierdo	Medidas ventrículo derecho	Otras medidas
		DTDVI DTSVI Grosor VI (SIV y PP) GRP Masa VI VTDVI VTSVI FEVI Volumen latido VI	DTDVD VTDVD VTSVD FEVD Volumen latido VD	Área AI Área AD Diámetro raíz aórtica Diámetro aorta ascendente Valvulopatía Derrame pericárdico
Secuencias de caracterización tisular	<ul style="list-style-type: none"> ➤ T2*: secuencias de gradiente multieco en eje corto miocárdico a nivel medio y hepático. ➤ T1 <i>mapping</i> precontraste: secuencias MOLLI ➤ T1 <i>mapping</i> postcontraste: secuencias MOLLI 10' postinyección de Gadolinio ➤ T2 <i>mapping</i>: secuencias GraSE ➤ Realce tardío: secuencias RTG 3D-SPIR en eje corto completo, 2 y 4 cámaras, y secuencias RTG 2D-SPIR y RTG 3D-PSIR en eje corto completo 10-12' postinyección de Gadolinio 	Postprocesado Medis Suite 2.1: Tiempo T2* global y medioseptal Tiempo T2* hepático Tiempo T1 precontraste medioseptal Tiempo T1 postcontraste medioseptal Volumen extracelular Tiempo T2 medioseptal Cuantificación visual de áreas de realce tardío		
Análisis de deformación miocárdica	<ul style="list-style-type: none"> ➤ SSFP: ejes largos estándar (2 cámaras, 4 cámaras y 3 cámaras) y ejes cortos 	Postprocesado feature tracking Medis Suite 2.1: GLS VI GCS VI (eje corto) GRS VI (eje corto) GLS VD		

Tabla 12. Protocolo de adquisición y análisis RMc.

Abreviaturas: AD: Aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, GCS: Global circumferential strain, GLS: Global strain longitudinal, GraSE: gradient spin echo, GRP: grosor relativo de pared, GRS: Global radial strain, FEVD: Fracción de eyección del ventrículo derecho, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, MOLLI: modified look locker inversión recovery, PP: Pared posterior, PSIR: Phase-Sensitive Inversion-Recovery, RTG: realce tardío de galolinio, SIV: septo interventricular, SSFP: steady-state free precession, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo, VTDVD: Volumen telediastólico del ventrículo derecho, VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, VTDVD: Volumen telesistólico del ventrículo derecho, VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

En cuanto a las secuencias específicas de caracterización tisular de este estudio, la adquisición del tiempo de relajación T2* se llevó a cabo mediante secuencias de gradiente multieco, con un TI que suprime la señal de la sangre intracavitaria, con hasta 15 TE diferentes de 1 a 16 ms, definiendo sobrecarga férrica miocárdica como un tiempo <20 ms, y severa <10 ms^{116,127}. El T1 *mapping* se realizó

previo y posterior a la administración de contraste mediante secuencias *Shortened modified look locker inversión recovery* (shMOLLI), y el T2 mediante *gradient spin echo* (GraSE), considerándose tiempos normales los extraídos de la cohorte de trece controles sin cardiopatía realizados mediante la misma técnica (T1 precontraste 988 ±63 ms, T1 postcontraste 382 ±25 ms y T2 53 ±6 ms). Por último, se analizaron secuencias para cuantificar el hierro hepático mediante T2*, definiendo siderosis hepática como aquellos tiempos <6,4ms⁷³. El postprocesado se llevó a cabo mediante el software Medis suite versión 2.1. El T2* se calculó trazando el ROI o “*region-of-interest*” en la región medioseptal en eje corto del ventrículo izquierdo. Los mapas T1 y T2 se calcularon en la misma localización, y en el caso del primero se llevó a cabo el cálculo del T1 nativo o precontraste, T1 postcontraste y el VEC añadiendo al cálculo el valor de hematocrito (figura 21).

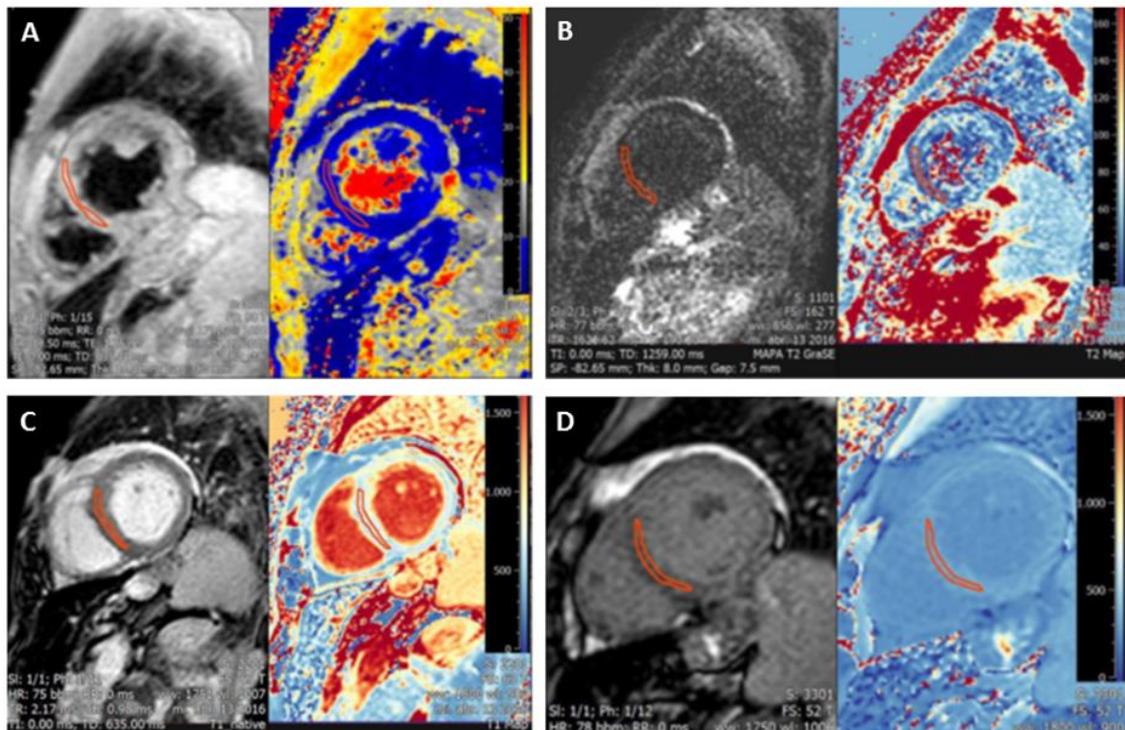


Figura 21. Postprocesado de los mapas de caracterización tisular.
A T2*, B T2, C T1 precontraste, D T1 postcontraste.

Respecto al análisis de deformación miocárdica, se realizó sobre las secuencias estándar de cine SSFP en ejes largos (2 cámaras, 4 cámaras y 3 cámaras estándar) y planos de eje corto (basal, medio y apical). El postprocesado se llevó a cabo mediante el *Qstrain feature-tracking package* del software Medis suite versión 2.1, que permite la medición de parámetros derivados de deformación 2D basados en el trazado de los bordes del miocardio en imágenes de cine SSFP estándar. Se aplicó un algoritmo de seguimiento automático en todas las secuencias de cine a lo largo del ciclo cardíaco y luego se realizó una revisión y se ajustó manualmente si fue necesario. Se calculó el GLS del VI a partir de la media de los tres planos estándar del eje largo, así como el GCS y GRS del VI en los tres ejes cortos, y el GLS del ventrículo derecho (VD) en el plano de cuatro cámaras (figura 22). Consideramos los valores patológicos

aquellos derivados de sujetos normales en la literatura: GLS FT > -19,3%, GCS FT > -21,7%, GRS FT < 28,5 y GLS RV > -20,2¹⁹⁹.

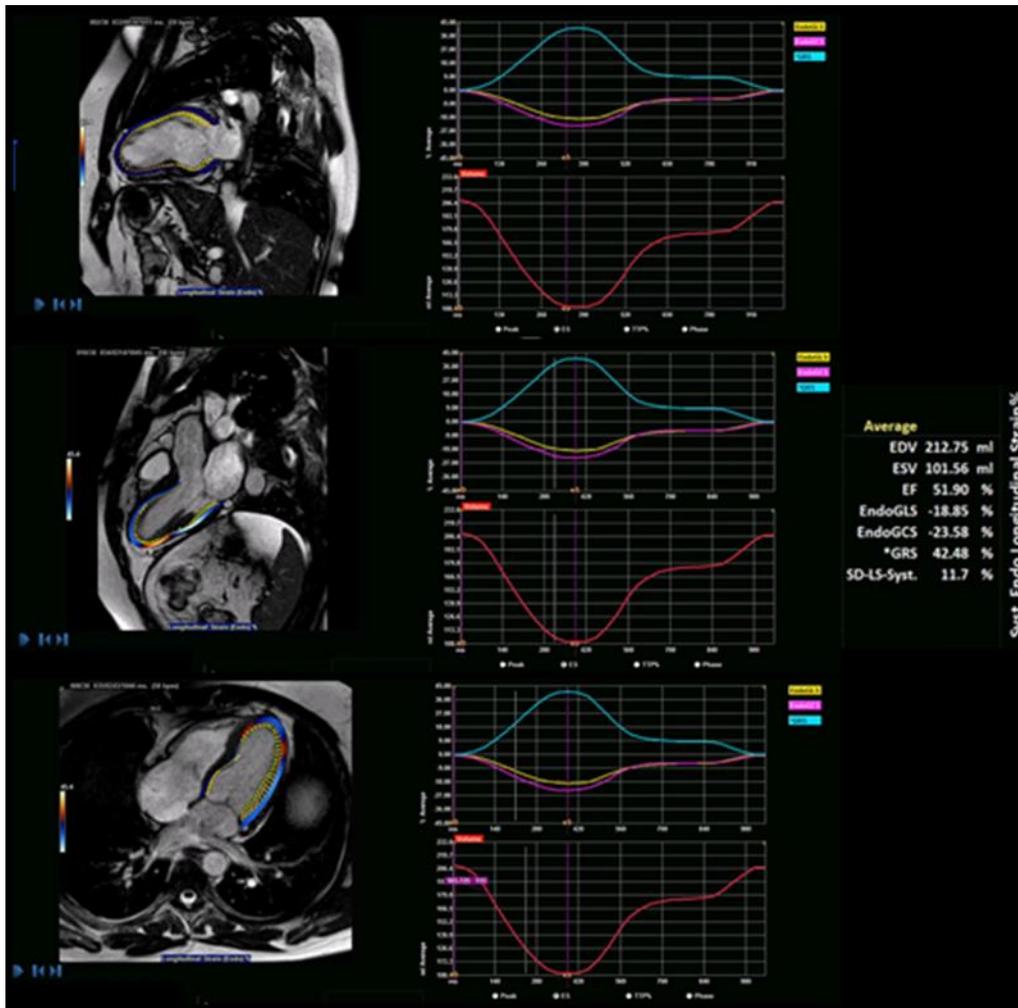


Figura 22. Análisis de deformación miocárdica longitudinal (GLS) mediante *feature tracking* por resonancia magnética cardíaca.

4.3. Seguimiento

El seguimiento se realizó de forma habitual por el servicio de Hematología. Además, los pacientes llevaron a cabo revisiones periódicas en consulta de cardio-hematología con una periodicidad anual, o más frecuentemente en el caso de que el paciente precisara controles más cercanos, nuevas pruebas complementarias o ajuste de tratamiento derivados del estudio cardiológico. Los eventos cardiovasculares o de mortalidad se detectaron mediante el seguimiento presencial, y en otras ocasiones telefónico o mediante historia clínica electrónica hospitalaria. Se definió evento cardiovascular al objetivo combinado de IC, arritmia de nuevo diagnóstico y/o cardiopatía isquémica.

4.4. Análisis estadístico

Se creó una base de datos con todos los pacientes incluidos según lo establecido por la vigente Ley de protección de datos y bajo las condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos.

Las variables incluidas para el análisis fueron:

- Demográficas: Edad, género, peso y talla, etc.
- Hematológicas: tipo de SMD, grupo de riesgo IPSS-R, citogenética, tiempo de evolución, número de CH trasfundidos y tratamiento quelante del hierro (tipo, dosis, vía de administración, tiempo de administración).
- Factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, hábitos tóxicos, obesidad), antecedentes cardiológicos (cardiopatía isquémica, valvulopatía, arritmias, miocardiopatía no isquémica, etc) y tratamiento cardiovascular (antiagregación, anticoagulación, diuréticos, betabloqueantes, etc), así como antecedentes vasculares (enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o enfermedad tromboembólica).
- Situación basal a la inclusión incluyendo síntomas cardiovasculares, clase funcional (CF) de *New York Heart Association* (NYHA), escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), puntuación en el cMLWHF y cambios en la terapéutica derivados de los hallazgos en la consulta de Cardiología.
- Analíticas: se recogieron los datos de los parámetros analíticos descritos en el punto anterior en el momento de la inclusión.
- Electrocardiografía: ritmo cardíaco, frecuencia cardíaca, signos de hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones de la conducción, onda Q de necrosis, alteraciones del segmento ST, etc.
- Ecocardiografía: dimensiones y función biventricular, motilidad global y segmentaria, función diastólica, deformación miocárdica, tamaño auricular, existencia de valvulopatías o patología del pericardio, dimensiones de la aorta, etc.
- RMc: dimensiones y función de ambos ventrículos, tamaño auricular, análisis de la sobrecarga férrica miocárdica (T2*, T1, T2), medida del hierro hepático (T2* hígado), realce tardío de gadolinio, análisis de deformación miocárdica mediante FT (GLS, GCS, GRS del VI, GLS del VD), evaluación de valvulopatías, aorta y pericardio.
- Eventos clínicos cardiacos relevantes en el seguimiento: mortalidad global, mortalidad de causa cardiaca, desarrollo de IC y hospitalización por este motivo, arritmias (tipo de arritmia, necesidad de marcapasos), cardiopatía isquémica (tipo de evento, necesidad de revascularización), etc.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versión 23.0.

En el análisis descriptivo, las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%) y las variables continuas con distribución normal mediante media y desviación estándar (DS), mientras que las que no se ajustaron a la misma se expresaron como mediana y rango intercuartílico.

Se realizó análisis univariado para mostrar la relación entre parámetros clínicos, analíticos y de imagen cardiaca con el combinado evento cardiovascular y/o mortalidad por cualquier causa. Las comparaciones entre variables cualitativas fueron realizadas utilizando el test Chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. Las comparaciones entre dos grupos de variables cualitativa y cuantitativa normales se efectuaron mediante el test t-Student. Las comparaciones entre las variables no normales se evaluaron con el test U de Mann-Whitney. Las comparaciones de datos cuantitativos normales entre más de dos grupos independientes se trataron con el uso del análisis de la varianza de un factor (ANOVA) y el test estadístico de Kruskal Wallis cuando la distribución no era normal.

La correlación entre los parámetros clínicos y analíticos con los resultados de caracterización tisular y de deformación miocárdica se evaluaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson o rho de Spearman, en función de su ajuste a la normalidad.

El poder pronóstico para el combinado evento cardiovascular y/o mortalidad por cualquier causa de las variables analíticas y de imagen se analizó mediante una curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) y se calculó el área bajo la curva.

El análisis de la supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier.

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística (regresión de Cox) para el combinado evento cardiovascular y/o mortalidad por cualquier causa incluyendo aquellos parámetros que resultaron estadísticamente significativos en el análisis univariado y aquellos con asociación conocida por la literatura.

Para todos los análisis se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

5-RESULTADOS

5.1. Descripción de la población de estudio

Entre enero de 2016 y febrero de 2017 se reclutaron 36 pacientes con SMDbR. La tabla 13 refleja las características basales de los pacientes incluidos en el estudio. La edad media fue de 76 ± 10 años, y el 57% eran varones.

El tiempo medio desde el diagnóstico de SMD fue de $3,9 \pm 2,4$ años. Respecto al tipo de SMD según la clasificación de la OMS vigente, la mayoría de los pacientes padecían CRDM (55,6%), seguida de la ARS (22,2%), AREB y SMD del 5q (8,3% en ambos casos) y por último, la menos frecuente, la CRDU (5,6%). En cuanto a la clasificación pronóstica IPSS-R, la mayoría de los pacientes pertenecían al grupo de riesgo bajo (61%), seguido del muy bajo (25%), y, con menor frecuencia, al de riesgo intermedio (14%).

El 84% se encontraba bajo ST crónico, con una media de CH recibidos de 85 ± 87 , mediana de 47 [14-158]. La carga transfusional a lo largo de la vida había sido baja (<25 CH), media (25-125 CH) y alta (>125 CH) en el 27,8%, 33,3% y 25% de los pacientes respectivamente. El 55% de los pacientes recibía tratamiento quelante del hierro en el momento de la inclusión, la mayoría mediante el fármaco Deferasirox. La tabla 13 resume las características basales y hematológicas de la población de estudio.

Eran pacientes con alta carga de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (un 90,9% tenían uno o más FRCV), un 36% de ellos con antecedentes de cardiopatía, y casi la mitad recibían algún tratamiento cardiovascular. La tabla 14 describe la prevalencia de FRCV, antecedentes cardiológicos y tratamiento cardiovascular crónico a la inclusión de los pacientes en el estudio.

Características basales (N=36)		
Edad (años) (media,DS)		76 ± 10
Edad ≥ 65 años (n,%)		31 (86,1%)
Varón (n,%)		19 (57%)
SMD (según clasificación OMS 2008) (n,%)	Anemia refractaria sideroblástica Anemia refractaria con exceso de blastos Citopenia refractaria con displasia unilinjaje Citopenia refractaria con displasia multilinjaje SMD delección 5q	8 (22,2%) 3 (8,3%) 2 (5,6%) 20 (55,6%) 3 (8,3%)
Grupos de riesgo IPSS-R (n,%)	SMD muy bajo riesgo SMD bajo riesgo SMD riesgo intermedio	9 (25%) 22 (61%) 5 (14%)
Tiempo desde el diagnóstico de SMD (años) (media, DS)		3,9±2,4
Transfusión crónica de CH (n,%)		31 (84%)
CH recibidos (media, DS) (mediana, rango intercuartílico)		85 ± 87 47 [14-158]
Carga transfusional de CH (n, %)	bajo (<25 CH) medio (25-125 CH) alto (>125 CH)	10 (27,8%) 12 (33,3%) 9 (25%)
Tratamiento crónico con quelante del hierro (n,%)		20 (55,5%)
Tipo de quelante del hierro (n, %)	Deferasirox Deferiprona Deferoxamina	16 (44,4%) 4 (11,1%) 0 (0%)

Tabla 13. Características basales y hematológicas de la población de estudio.

Abreviaturas: CH: concentrados de hemáties, IPSS-R: Revised- International Prognostic Scoring Sytem, SMD: síndrome mielodiasplásico.

Situación cardiovascular (N=36)		
FRCV (n,%)	≥ 1 FRCV Hipertensión arterial Diabetes mellitus Dislipemia Tabaquismo activo o exabaquismo Obesidad	30 (90,9%) 20 (55,5%) 5 (13,9%) 7 (19,4%) 11 (30,5%) 5 (13,9%)
Cardiopatía previa (n,%)	Total Cardiopatía isquémica Infarto de miocardio Arritmias Valvulopatía al menos moderada Disfunción sistólica Insuficiencia cardiaca Marcapasos	12 (36,3%) 6 (16,7%) 3 (8,3%) 7 (19,4%) 5 (13,9%) 2 (5,6%) 2 (5,6%) 2 (5,6%)
Tratamiento cardiovascular (n,%)	Antiagregación Anticoagulación Diurético IECA/ARA-II Beta-bloqueante Digoxina Estatina	16 (44,4%) 8 (22,2%) 26 (72,2%) 11 (30,5%) 9 (25%) 3 (8,3%) 7 (19,4%)

Tabla 14. Situación cardiovascular a la inclusión.

Abreviaturas: ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II, FRCV: factores de riesgo cardiovascular, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

5.2. Resultados de la consulta de inclusión

En la consulta de Cardio-Hematología se realizó la valoración clínica de los pacientes y de sus pruebas complementarias centrada en la esfera cardiovascular. La mayoría de los pacientes mostraron una buena situación funcional en la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (puntuación media 0.97 ± 1): 16 pacientes (44,4%) tenían una puntuación de ECOG 0, 10 pacientes (27,8%) ECOG 1, 6 (16,7%) ECOG 2, y 4 (11,1%) ECOG 3, sin mostrar ninguno una puntuación igual o superior a 4.

La clase funcional (CF) de la NYHA (*New York Heart Association*) fue buena o aceptable en la mayoría de los pacientes: CF I en 23 (63,9%) pacientes, II en 11 (30,5%) y III en únicamente 2 (5,6%) pacientes, no encontrándose ninguno en CF IV.

Se diagnosticó de IC a cinco pacientes (15%) y cardiopatía isquémica (CI) a dos pacientes con afectación multivaso en la angiografía invasiva.

La realización de ECG mostró hallazgos patológicos en 16 (44,4%) pacientes. Se identificaron a dos pacientes con fibrilación auricular (FA) previamente no conocida, y se indicó el cierre percutáneo de orejuela izquierda en uno de ellos por presentar contraindicación para recibir tratamiento anticoagulante. La tabla 15 describe los hallazgos del ECG.

Hallazgos ECG (N=36)		
Ritmo (n, %)	Sinusal	32 (88,9%)
	FA	2 (5,6%)
	Marcapasos	2 (5,6%)
FC (lpm) (media, DS)		71±15
BAV (n, %)	1º grado	3 (8,3%)
	2º grado	1 (2,8%)
	3º grado	0 (0%)
Bloqueo de rama (n, %)	BRI	3 (8,3%)
	BRD	2 (5,6%)
	Hemibloqueo rama izquierda	2 (5,6%)
Alteraciones en la repolarización (n, %)	Descenso del ST	3 (8,3%)
	Ondas T negativas	7 (19,4%)
Onda Q patológica (n, %)		2 (5,6%)

Tabla 15. Hallazgos del ECG en la consulta de inclusión.

Abreviaturas: BAV: bloqueo aurículoventricular, BRD: bloqueo de rama derecha, BRI: bloqueo de rama izquierda, ECG: electrocardiograma, FA: fibrilación auricular, FC: frecuencia cardiaca, lpm: latidos por minuto.

Los resultados de la analítica sanguínea se resumen en la tabla 16. La ferritina media superaba la cifra de 1000 ng/mL. Desde el punto de vista cardiovascular, el hallazgo más reseñable es que la mitad de los pacientes tenían NTproBNP elevado (>400pg/ml) y el 60% de los enfermos en los que se pudo analizar la troponina T ultrasensible (n=25) mostraban superiores al límite alto (>14pg/ml).

Hallazgos analíticos (N=36)		
Hemograma (media, DS)	Hb (g/dL)	9.3±1.9
	Hto (%)	28±5.9
	Leucocitos (x 10 ³ /μL)	5.2±2.5
	Plaquetas (x 10 ³ /μL)	217±171
Bioquímica (media, DS)	ClCr (ml/min)	69.6±17.4
	Cr (mg/dL)	0.92±0.24
	Na (mmol/L)	140±2.5
	K (mmol/L)	4.4±0.5
	AST (U/L)	24±13
	ALT (U/L)	29±23
	Bilirrubina (mg/dL)	1.86±1.1
	GGT (U/L)	42±45
	PA (U/L)	76±30
	PCR (mg/dL)	0.41±0.46
HbA1c (%)	6.1±0.7	
Coagulación (media, DS)	TTPA (seg)	39.7±15.6
	INR	1.19±0.4
Perfil férrico (media, DS)	Hierro	182.7±71
	Ferritina (ng/ml) (mediana, rango)	1469 [785-2353]
Biomarcadores cardiacos (mediana, rango)	NT-proBNP (pg/mL)	434 [577]
	TnTUS (pg/mL)	14 [8.3]
Metabolismo lipídico (media, DS)	Colesterol total (mg/dL)	142±42
	Colesterol LDL (mg/dL)	73±28
	Colesterol HDL (mg/dL)	51±13
	Triglicéridos (mg/dL)	91±39
Perfil tiroideo	TSH (U/ml)	2.6±1.6
	T4 libre (pg/ml)	1.27±0.45

Tabla 16. Hallazgos de la analítica en el momento de la inclusión.

Abreviaturas: ALT: transaminasa glutámicooxalacética, AST: aspartato-aminotransferasa, ClCr: aclaramiento de creatinina, Cr: creatinina, Hb: hemoglobina, HDL: lipoproteína de alta densidad, GGT: gamma glutamil transpeptidasa, Hto: hematocrito, INR: International Normalized Ratio, K: potasio, LDL: lipoproteína de baja densidad, Na: sodio, NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal, PA: fosfatasa alcalina, PCR: proteína C reactiva, TnTUS: troponina T ultrasensible, TSH: hormona estimulante del tiroides, TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

En la primera de las visitas cardiológicas el 42% de los pacientes precisó algún cambio en su tratamiento cardiovascular, pautándose por primera vez en la mayoría de las ocasiones. Se inició antiagregante en 2 pacientes (5,6%), diurético en 4 (11,1%), betabloqueante en 7 (19,4%) e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en 6 (16,6%) pacientes.

El estudio de la calidad de vida del paciente con la escala cMLWHF objetivó una puntuación media de 26 puntos.

5.3. Ecocardiografía

Se realizó ecocardiograma transtorácico en todos los pacientes según el protocolo. El análisis de deformación miocárdica mediante 2DST sólo pudo llevarse a cabo en 25 pacientes debido a imágenes subóptimas para el postprocesado por inadecuada ventana acústica. Los principales hallazgos se resumen en la tabla 17.

Hallazgos ecocardiograma (N=36)		
Análisis de morfología y función cardíaca (media, DS)	DTDVI (mm)	44.9±8.3
	DTSVI (mm)	30.1±7.4
	Grosor SIV (mm)	11,1±2.3
	Pared posterior (mm)	9.8±1.6
	GRP	0.46±0.16
	Masa VI (g)	168±58
	Masa VI indexada (g/m ²)	96.2±31
	VTDVI (ml)	100.4±23.2
	VTSVI (ml)	38.8±13.3
	VTDVI indexado (ml/m ²)	57.7±13.3
	VTSVI indexado(ml/m ²)	22.3±7.5
	FEVI (%)	61±8
	DTDVD basal (mm)	38.7±6.9
	Diámetro TSVD (mm)	32.6±4.7
	TAPSE (mm)	23.3±3.8
	S' anillo tricuspídeo (cm/s)	14.4±3.6
	Área AI (cm ²)	24.4±6.3
Área AD (cm ²)	19.1±6	
PSAP estimada (mmHg)	40±11	
Análisis de la función diastólica (media, DS)	E (cm/s)	80±27
	A (cm/s)	89±28
	E/A	0.9±0.3
	E' lateral (cm/s)	8.5±2.9
	E' septal (cm/s)	6.5±2
	E/e'	12.2±6.7
	Tiempo llenado mitral (ms)	195±58
	TRIV (ms)	99±27.7
Análisis de deformación miocárdica por <i>speckle tracking</i> (media, DS) N=25	GLS VI (%)	-20.3±3.4

Tabla 17. Hallazgos de la ecocardiografía transtorácica.

Abreviaturas: AD: Aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, DTDVD: diámetro telediastólico del ventrículo derecho, DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, GLS: Global strain longitudinal, GRP: grosor relativo de pared, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, PP: pared posterior, PSAP: presión arterial sistólica de la arteria pulmonar, SIV: septo interventricular, TAPSE: Excursión sistólica del anillo tricuspídeo, TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica, TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo, VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

El estudio con ecocardiograma objetivó hallazgos patológicos en un porcentaje muy significativo de los pacientes (tabla 18). La disfunción diastólica fue el hallazgo anormal más frecuente, encontrándose presente en un 75% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes (52,8%) la disfunción diastólica fue de grado I, y en un menor porcentaje grado II (3 pacientes, 0,08%) o III (1 paciente, 0,03%).

Hallazgos patológicos ecocardiograma (N=36)	
Dilatación VI	6 (16,7%)
Hipertrofia VI	6 (16,7%)
Disfunción diastólica VI	27 (75%)
Disfunción sistólica VI	5 (13,9%)
Alteraciones de la contractilidad segmentaria	4 (11,1%)
GLS VI patológico (> -17%) (N=25)	4 (16%)
Dilatación VD	8 (22,2%)
Disfunción sistólica VD	1 (3%)
Dilatación AI	19 (52,8%)
Dilatación AD	11 (30,6%)
HTP posible (velocidad pico de RT >2,9 m/s)	16 (44%)
Dilatación raíz aórtica	0 (0%)
Dilatación aorta ascendente	4 (11,1%)
Valvulopatía significativa (estenosis o insuficiencia \geq moderada)	12 (33,3%)
Insuficiencia mitral \geq II	5 (13,9%)
Estenosis mitral \geq moderada	2 (6%)
Insuficiencia aórtica \geq II	3 (8%)
Estenosis aórtica \geq moderada	3 (8%)
Insuficiencia tricuspídea \geq II	7 (19,4%)
Derrame pericárdico	3 (8%)

Tabla 18. Hallazgos patológicos de la ecocardiografía transtorácica.

Abreviaturas: AD: Aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, GLS: Global strain longitudinal, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo.

5.4. Resonancia magnética cardiaca

La RMc pudo llevarse a cabo en 33 pacientes (92% de los incluidos en el estudio), no realizándose en el resto debido a contraindicaciones (dispositivo de estimulación cardiaca, prótesis de rodilla bilateral no compatible con RM) o claustrofobia. La tabla 19 resume las medidas obtenidas en la RMc.

Hallazgos RMc (N=33)		
Análisis de morfología y función cardiaca (media, DS)	DTDVI (mm)	50.9±7
	DTSVI (mm)	32.2±7.6
	Grosor SIV (mm)	10.2±1.8
	GRP	0.29±0.08
	Masa VI (g)	123±34
	VTDVI (ml)	151±47
	VTSVI (ml)	56±34
	FEVI (%)	64.6±10.7
	VTDVD (ml)	138±38
	VTSVD (ml)	52.5±22
	FEVD (ml)	65.5±6.6
	Área AI (cm ²)	28.8±7
	Área AD (cm ²)	22.2±8.2
	Diámetro raíz aórtica (mm)	32.9±3.4
	Diámetro aorta ascendente (mm)	33.3±3.9
Análisis de caracterización tisular	T2* medioseptal miocárdico (ms) (media, DS)	33 ±8,7
	T2* hepático (ms) (media, DS)	7,1 ±7,8
	T1 precontraste (ms) (mediana, RIC)	1012 [72,5]
	T1 postcontraste (ms) (mediana, RIC)	392 [73]
	Volumen extracelular (%) (mediana, RIC)	30 [6,2]
	T2 (ms) (media, DS)	55 ±8,7
Análisis de deformación miocárdica por <i>feature tracking</i> (media, DS)	GLS VI (%)	-20.5±4.6
	GCS VI (%)	-19.9±9.5
	GRS VI (%)	86.9±30
	GLS VD (%)	-28,3±5.3

Tabla 19. Hallazgos de la resonancia magnética cardiaca.

Abreviaturas: AD: Aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, GCS: *Global circumferential strain*, GLS: *Global longitudinal strain*, GRP: grosor relativo de pared, GRS: *Global radial strain*, FEVD: Fracción de eyección del ventrículo derecho, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, RTG: realce tardío de galolinio, SIV: septo interventricular, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo, VTDVD: Volumen telediastólico del ventrículo derecho, VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, VTDVD: Volumen telesistólico del ventrículo derecho, VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

El estudio morfológico y funcional por RMc detectó alta prevalencia de cardiopatía estructural (un 48% presentaban alguna alteración), la mayoría previamente no conocida. El estudio con caracterización tisular miocárdica mostró alteraciones en hasta un 45% de los pacientes transfundidos, y el análisis de deformación miocárdica fue patológico en un 45% de los pacientes. La tabla 20 reporta los hallazgos patológicos morfológicos, funcionales, de caracterización tisular y deformación miocárdica por RMc.

Hallazgos patológicos RMc (N=33)		
Análisis de morfología y función cardiaca (n, %)	Dilatación VI	8 (24,2%)
	Hipertrofia VI	4 (12%)
	Disfunción sistólica VI	7 (21,2%)
	Dilatación VD	9 (27,3%)
	Disfunción sistólica VD	2 (6,1%)
	Dilatación AI	17 (51,5%)
	Dilatación AD	4 (12%)
Análisis de caracterización tisular (n,%)	Dilatación raíz aórtica	1 (0,03%)
	Dilatación aorta ascendente	14 (42%)
	Valvulopatía \geq moderada	5 (14%)
	Derrame pericárdico	7 (21%)
	T2* medioseptal miocárdico (<20 ms)	3 (9,3%)
	T2* hepático (<6,4ms)	13 (39,4%)
	T1 precontraste (<925 ms)	5 (15,2%)
T1 postcontraste (<357 ms)	5 (15,2%)	
Volumen extracelular (< 21,8 o >28,8%)	15 (45%)	
T2 (<48 ms)	6 (18,2%)	
RTG	2 (6,1%)	
Análisis de deformación miocárdica <i>feature tracking</i> (n,%)	GLS VI > -19,3%	10 (30,3%)
	GCS VI >-21,7%	15 (45,5%)
	GRS VI <28,5	0 (0%)
	GLS VD >-20,2	2 (6,1%)

Tabla 20. Hallazgos patológicos de la resonancia magnética cardiaca.

Abreviaturas: AD: Aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, GCS: *Global circumferential strain*, GLS: *Global strain longitudinal*, GRS: *Global radial strain*, RTG: realce tardío de galolinio, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo.

Tras la valoración cardiológica con RMc, en más del 30% de los pacientes se diagnosticó alguna cardiopatía no conocida: dilatación y disfunción sistólica del VI en el 28 y 11% respectivamente y un ventrículo derecho dilatado o con disfunción sistólica en el 27,3% y 6,1% de los pacientes, dilatación de la aurícula izquierda (AI) en la mitad y dilatación de la aorta ascendente en un 42% de los pacientes (en todos los casos leve). Además, en 4 pacientes se objetivó una valvulopatía en grado al menos moderado, y derrame pericárdico en un 21% de los pacientes, en todos ellos de grado leve (tabla 20).

Ninguno de los parámetros de morfología o función de ambos ventrículos se correlacionaron con la carga transfusional de CH ni con el valor de ferritina sérica.

En cuanto a los hallazgos morfológicos y de función encontrados en los estudios de ETT y RMc, se compararon los hallazgos en los 33 pacientes en los que se llevaron a cabo ambas pruebas. Se encontraron diferencias significativas en la detección de dilatación ventricular izquierda (VI dilatado 12,1% por ETT y 24,2% por RM $p=0,002$), en el diagnóstico de valvulopatía igual o mayor que moderada (32% por ETT y 14% por RMc, $p<0,001$), en la caracterización de dilatación de aorta ascendente (13% por ETT y 42% por RMc, $p<0,001$) y en la detección de derrame pericárdico (14% por ETT y 21% por RMc, $p<0,001$), así como una tendencia no estadísticamente significativa a la mayor identificación de

disfunción sistólica del VI por RM (disfunción VI 9,1% por ETT y 21,2% por RM, $p=0,083$). Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas en la caracterización del VD (VD dilatado 29% por ETT y 27,3% por RM $p=1$, disfunción sistólica del VD 3% por ETT y 6,1% por RM, $p=1$). Tampoco se encontraron diferencias en la identificación de pacientes con GLS patológico (12.2% por ETT y 30% por RMc, $p=0,9$), aunque el número de pacientes en los que se pudo analizar la deformación miocárdica por RMc fue menor.

5.4.1 Análisis de caracterización tisular con RMc

Un 6,1% de los pacientes presentaron realce tardío subendocárdico sugerente de etiología isquémica, que se confirmó con la demostración de enfermedad arterial coronaria multivaso en la coronariografía invasiva.

Respecto a las técnicas paramétricas, mediante la RMc se identificaron a 13 pacientes bajo ST periódico (39,4%) con sobrecarga hepática ($T2^* < 6,4$ ms) y 3 pacientes (9,3%) con hemosiderosis cardiaca ($T2^* < 20$ ms). De los tres pacientes con sobrecarga férrica miocárdica, dos pacientes presentaban simultáneamente sobrecarga férrica hepática. Todos los pacientes con $T2^* < 20$ ms presentaron valores patológicos de T1 precontraste y T2. Sin embargo, 5 de los pacientes transfundidos (15,2%) presentaban tiempos de T1 nativo inferiores a los considerados normales en nuestro grupo control (≤ 925 ms), y 6 pacientes (18,2%), tiempos T2 reducidos (≤ 48 ms), lo que supone un porcentaje mayor que aquellos que mostraron un $T2^*$ alterado. Por otra parte, un 45% de los pacientes presentaron un VEC aumentado ($> 28,8\%$) en ausencia de datos de edema miocárdico.

Los pacientes con siderosis cardiaca definida por $T2^*$ presentaban valores significativamente inferiores de T2 (56 vs 42 ms, $p 0,014$), T1 pre (1012 vs 803 ms, $p < 0,001$) y postcontraste (402 vs 342 ms, $p 0,036$).

Tanto el $T2^*$ miocárdico como el T1 precontraste, T1 postcontraste y el T2 se reducen de forma significativa según el número de CH recibidos (T1 precontraste $R = -0,516$, $p = 0,006$), (T1 postcontraste $R = -0,413$, $p = 0,045$), (T2 $R = -0,440$, $p < 0,001$). Si clasificamos a los pacientes según la carga transfusional recibida (baja < 25 CH, media 25-125 CH, alta > 125 CH), los tiempos de relajación $T2^*$, T1 precontraste y T2 disminuyen de manera estadísticamente significativa (figura 23).

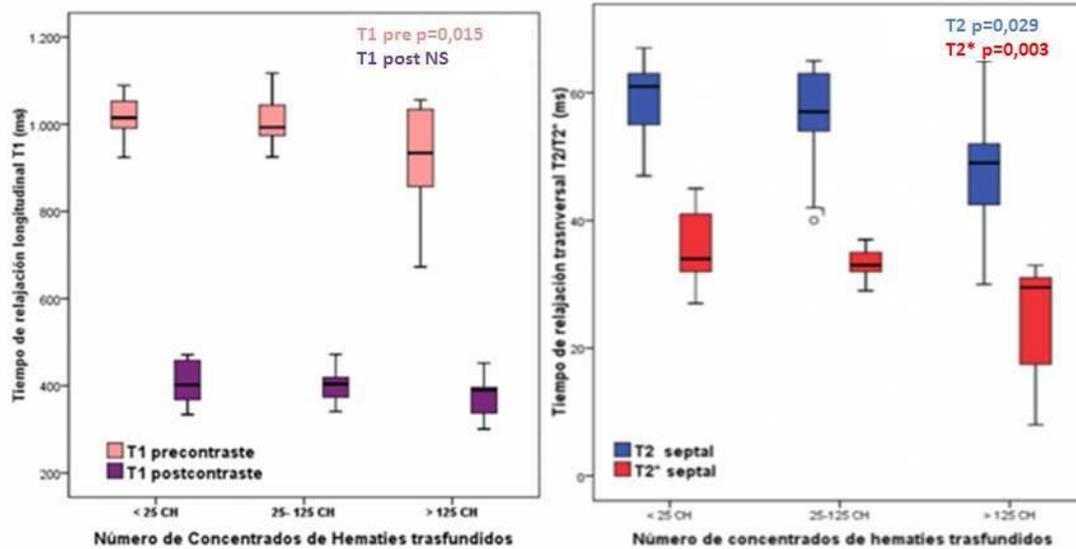


Figura 23. Relación entre los tiempos de relajación T1 pre y poscontraste y T2 y T2* con el número de concentrados de hematíes recibidos.

Los tiempos de relajación T1 precontraste, T2 y T2* se reducen de forma significativa a medida que aumenta la carga transfusional de concentrados de hematíes (CH). El tiempo de relajación T1 postcontraste no cambia significativamente en relación a la carga transfusional.

En los pacientes transfundidos, los tiempos de relajación T1 nativo, T1 postcontraste y T2 mostraron una correlación positiva con los valores T2* (T1 R=0.69, p<0.001), (T1 postcontraste R=0,565, p 0,004), (T2 R=0,463, p 0,013) (figura 24) y correlación negativa con los niveles de ferritina (T1 R=-0.501, p<0.001), (T2 R=-0,36, p= 0,039). Además, los tiempos T1 y T2 presentan una correlación positiva estadísticamente significativa (R=0.55, p=0.003). Sin embargo, el volumen extracelular no se correlacionó con T2* (R=-0,052, p=0,8) ni con número de CH recibidos (p=0,089).

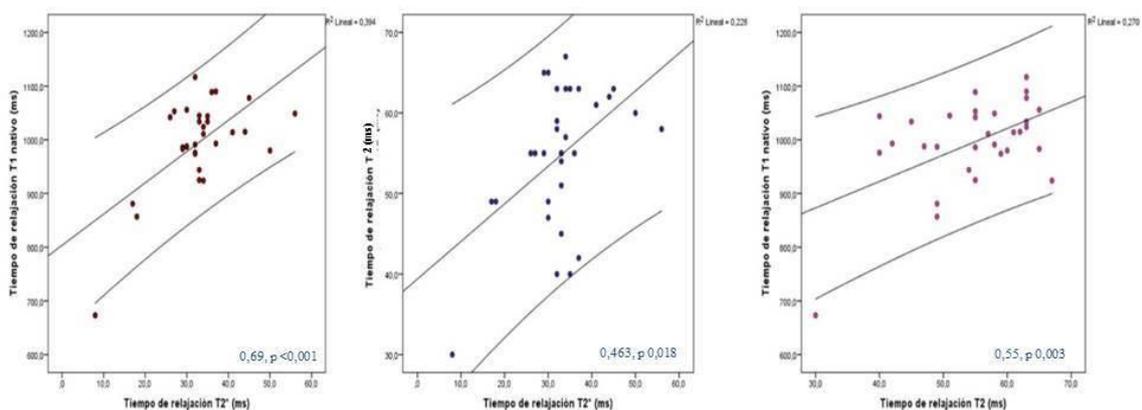


Figura 24. Relación entre los tiempos de relajación T1 precontraste y T2 con el T2* y entre los tiempos T1 precontraste y T2.

5.4.2 Análisis de deformación miocárdica con RMc

El análisis de deformación miocárdica mediante FT pudo realizarse en todos los pacientes sometidos a RMc.

En cuanto al análisis de los parámetros del VI, el valor medio del GLS-VI fue de $-21.5 \pm 4.6\%$, presentando un valor patológico ($> -19,3\%$) un 30.3% de los pacientes, a pesar de que sólo el 21% presentaban disfunción sistólica del VI. El GCS-VI medio fue de $-19.9 \pm 9.5\%$, mostrando un valor patológico ($> -21,7\%$) un 45,5% de los pacientes. Todos los pacientes presentaron valores normales de GRS-VI ($> 28,5\%$), con un valor medio de $86.9 \pm 30\%$ (tabla 17 y tabla 18).

5.4.3 Análisis de correlación entre variables.

Se realizó un análisis para determinar la correlación existente entre la carga transusional de CH, las variables analíticas de sobrecarga férrica, los biomarcadores cardiacos analizados y las distintas variables de imagen en los pacientes bajo ST transfusional crónico (N=31) (tabla 21).

Los niveles de NT-proBNP y TnTUS mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa ($R=0,59$; $p=0,001$). Valores más elevados de NT-proBNP se correlacionaron con mayores niveles de ferritina ($R=0,59$; $p=0,001$), un mayor volumen telesistólico del VI ($R=0,45$; $p=0,009$), peores valores de deformidad miocárdica (GLS y GCS) ($R=0,51$; $p=0,003$ y $R=0,46$, $p=0,009$) y una menor FEVI ($R= -0,47$; $p=0,006$) por RMc. Los mayores niveles de TnTUS se correlacionaron con la carga transfusional ($R=0,5$; $p=0,006$), aunque no con los niveles de ferritina ni con parámetros morfológicos o funcionales de imagen.

La puntuación total de cMLWHF se correlacionó significativamente con el número de CH trasfundidos ($R=0,59$; $p < 0,01$), el valor de ferritina sérica ($R=0,61$; $p < 0,01$), el hematocrito ($R=0,398$; $p=0,10$), los tiempos de relajación T2* septales ($R=0,361$; $p=0,024$) y, T2* hepáticos ($R=0,40$; $p=0,011$), los niveles de transaminasas ($R=0,466$; $p=0,002$) y la hemoglobina glicada ($R=0,39$; $p=0,034$). No se encontró correlación con la FEVI o con biomarcadores cardiacos como el NT-proBNP o la troponina.

En cuanto a la correlación de los resultados ecocardiográficos con los factores relacionados con la sobrecarga férrica, ninguno de los parámetros de función diastólica (e' lateral o septal', e' promedio, onda E, onda A, E/A), así como las medidas de morfología o función biventriculares se relacionaron con el estado férrico (incluyendo carga de CH, nivel de ferritina, valor del T2*, T2 y T1 nativo).

En relación a la caracterización tisular por RMc, como ya hemos mencionado, los tiempos de relajación T1 nativo, T1 postcontraste y T2 se correlacionaron con los valores T2* y con los niveles de ferritina, no estableciéndose esta correlación con el VEC. Ninguno de los tiempos de relajación miocárdica (T1, T2, T2*) ni el VEC, se correlacionaron con parámetros analíticos, morfológicos o funcionales relacionados con IC (NT-proBNP, TnTUS, tamaño de los ventrículos y función sistólica), a

excepción del GLS por FT, que se relacionó con un menor valor de T2* y T1 (T2* R=-0,371, p=0,033 y T1 R= -0,387, p=0,031).

El GLS-VI se correlacionó de forma significativa con parámetros morfológicos y funcionales como un mayor VTSVI (R=0.48, p=0.005), una menor FEVI (R=-0.68, p <0.001) y FEVD (R=-0,49, P=0,004), un mayor valor de NT-proBNP (R=0.5, p=0.003), y, como hemos mencionado anteriormente, con menores valores de T2* y T1 precontraste. Sin embargo, no se correlacionó con los niveles de ferritina (0,164, p=0,36). Por el contrario, ni el GRS-VI ni el GCS-VI se correlacionaron con parámetros de imagen sugerentes de sobrecarga férrica (correlación GRS con T2* R=0,256 p=0,189 y con T1 nativo R=0,099 p=0,630, correlación GCS con T2* R=-0,301 p=0,119 y con T1 nativo R=-0,041 p=0,841), con la carga transfusional (GRS R=-0,12 p=0,95, GCS R=0,074 P=0,69) o la ferritina (GRS R=0,78 p=0,67, GCS R=0,11 P=0,54). Respecto al análisis de la deformación miocárdica ventricular derecho, el GLS-VD se correlacionó significativamente con el tiempo de evolución del SMD (R=0,422, p=0,016) y T2* septal (R=-0,48, p=0,009), aunque no con la carga transfusional (R=0,286, P=0,106) ni con la ferritina sérica (R=0,215, P=0,230). La afectación de la deformación longitudinal en ambos ventrículos (GLS-VI y GLS-VD) mostró una correlación positiva estadísticamente significativa (R=0,548, P=0,001).

Correlaciones de los parámetros ecocardiográficos												
	DTDVI	DTSVI	Masa VI	VTDVI	VTSVI	Volumen AI	E_A	e`lateral	e`septal	DTDVD basal	TAPSE	FEVI
T2 (ms)	R=0,125 P=0,469	R=0,174 P=0,317	R=0,006 P=0,971	R=-0,16 P=0,30	R=-0,15 P=0,441	R=-0,148 P=0,398	R=0,146 P=0,419	R=0,030 P=0,869	R=-0,205 P=0,252	R=0-0,154 P=0,378	R=0,014 P=0,938	R=-0,132 P=0,444
T2*miocárdico (ms)	R=0,064 P=0,710	R=0,290 P=0,091	R=0,244 P=0,151	R=-0,21 P=0,26	R=-0,06 P=0,752	R=0,086 P=0,622	R=0,141 P=0,433	R=-0,131 P=0,870	R=0,049 P=0,704	R=-0,048 P=0,785	R=-0,03 P=0,872	R=-0,200 P=0,264
T1 nativo (ms)	R=0,010 P=0,959	R=0,101 P=0,595	R=0,061 P=0,744	R=0,118 P=0,541	R=0,026 P=0,893	R=-0,034 P=0,859	R=0,084 P=0,667	R=0,195 P=0,301	R=0,067 P=0,726	R=-0,144 P=0,441	R=0,139 P=0,196	R=-0,023 P=0,902
T1postcontraste (ms)	R=0,227 P=0,244	R=0,376 P=0,053	R=0,382 P=0,045	R=0,111 P=0,590	R=-0,139 P=0,497	R=-0,052 P=0,796	R=0,147 P=0,473	R=0,091 P=0,657	R=0,056 P=0,787	R=0,190 P=0,333	R=0,146 P=0,458	R=-0,081 P=0,683
VEC (%)	R=0,092 P=0,633	R=0,078 P=0,691	R=0,113 P=0,561	R=0,339 P=0,084	R=0,243 P=0,222	R=-0,068 P=0,733	R=0,087 P=0,667	R=0,459 P=0,016	R=0,255 P=0,199	R=0,124 P=0,521	R=0,253 P=0,185	R=-0,048 P=0,806
Ferritina (mg/Dl)	R=0,135 P=0,433	R=0,130 P=0,456	R=0,199 P=0,246	R=0,138 P=0,436	R=0,157 P=0,376	R=-0,102 P=0,559	R=0,146 P=0,418	R=0,164 P=0,361	R=-0,118 P=0,500	R=-0,110 P=0,531	R=-0,06 P=0,719	R=-0,021 P=0,903
CH recibidos	R=0,064 P=0,713	R=0,086 P=0,623	R=0,191 P=0,266	R=0,097 P=0,584	R=0,115 P=0,518	R=0,015 P=0,933	R=0,212 P=0,237	R=0,289 P=0,103	R=-0,003 P=0,986	R=-0,114 P=0,516	R=-0,13 P=0,451	R=0,002 P=0,989

Tabla 21.1. Correlaciones. Correlación entre los parámetros ecocardiográficos y variables relacionadas con sobrecarga férrica.

Abreviaturas: AI: aurícula izquierda, CH: concentrados de hematíes, DTDVD: diámetro telediastólico del ventrículo derecho, DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, TAPSE: Excursión sistólica del anillo tricuspídeo, VEC: volumen extracelular, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo, VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

Correlaciones de los parámetros de resonancia magnética															
	GLS-VI	GCS-VI	GRS-VI	GLS-VD	VTVDI	VTSVI	Masa VI	FEVI	FEVD	T2	T2* miocárdico	T2* hepático	T1 nativo	VEC	T1 postcon traste
GLS-VI	1	R=0,65 P<0,001	R=-0,49 P=0,004	R=0,548 P=0,001	R=0,22 P=0,23	R=0,81 P=0,005	R=0,15 P=0,42	R=-0,68 P<0,001	R=-0,49 P=0,004	R=-0,17 P=0,35	R=-0,371 P=0,033	R=-0,12 P=0,55	R=-0,387 P=0,031	R=0,1 P=0,63	R=-0,15 P=0,55
GCS-VI	R=0,65 P<0,001	1	R=-0,69 P<0,001	R=0,31 P=0,08	R=0,4 P=0,024	R=0,66 P<0,001	R=0,32 P=0,07	R=-0,8 P<0,001	R=-0,3 P=1	R=0,24 P=0,2	R=-0,301 P=0,119	R=0,059 P=0,75	R=-0,041 P=0,841	R=0,07 P=0,72	R=0,05 P=0,8
GRS-VI	R=-0,49 P=0,004	R=-0,69 P<0,001	1	R=-0,115 P=0,53	R=-0,118 P=0,076	R=-0,508 P=0,003	R=-0,281 P=0,120	R=-0,544 P=0,001	R=0,258 P=0,138	R=0,348 P=0,055	R=0,256 P=,189	R=-0,356 P=0,052	R=0,099 P=0,630	R=0,056 P=0,772	R=-0,213 P=0,277
GLS-VD	R=0,548 P=0,001	R=0,31 P=0,08	R=-0,115 P=0,53	1	R=-0,076 P=0,750	R=0,113 P=0,533	R=-0,094 P=0,601	R=-0,330 P=0,061	R=-0,154 P=0,392	R=-0,106 P=0,565	R=-0,48 P=0,009	R=-0,048 P=0,790	R=-0,102 P=0,606	R=0,286 P=0,132	R=-0,102 P=0,606
T2	R=-0,17 P=0,35	R=0,24 P=0,2	R=0,348 P=0,055	R=-0,106 P=0,565	R=-0,016 P=0,930	R=-0,034 P=0,655	R=-0,011 P=0,952	R=0,184 P=0,313	R=-0,016 P=0,932	1	R=0,463 P=0,013	R=-0,035 P=0,850	R=0,55 P=0,003	R=-0,270 P=0,156	R=0,152 P=0,440
T2* miocárdico	R=-0,371 P=0,033	R=-0,301 P=0,119	R=0,256 P=,189	R=-0,48 P=0,009	R=0,151 P=0,403	R=0,041 P=0,802	R=-0,078 P=0,558	R=0,200 P=0,263	R=-0,095 P=0,594	R=0,463 P=0,013	1	R=0,124 P=0,493	R=0,69 P<0,001	R=-0,052 P=0,8	R=0,565 P=0,004
T2* hepático	R=-0,12 P=0,55	R=0,059 P=0,75	R=-0,356 P=0,052	R=-0,048 P=0,790	R=-0,174 P=0,332	R=-0,046 P=0,801	R=-0,006 P=0,975	R=-0,075 P=0,762	R=-0,022 P=0,904	R=-0,035 P=0,850	R=0,124 P=0,493	1	R=0,255 P=0,156	R=-0,297 P=0,118	R=-0,102 P=0,605
T1 nativo	R=-0,387 P=0,031	R=-0,041 P=0,841	R=0,099 P=0,630	R=-0,102 P=0,606	R=0,285 P=0,108	R=0,143 P=0,443	R=0,236 P=0,202	R=0,104 P=0,577	R=0,051 P=0,785	R=0,55 P=0,003	R=0,69 P<0,001	R=0,255 P=0,156	1	R=-0,051 P=0,794	R=0,414 P=0,028
VEC	R=0,1 P=0,63	R=0,07 P=0,72	R=0,056 P=0,772	R=0,286 P=0,132	R=0,097 P=0,618	R=0,103 P=0,554	R=0,116 P=0,548	R=-0,143 P=0,459	R=-0,115 P=0,552	R=-0,270 P=0,156	R=-0,052 P=0,8	R=-0,297 P=0,118	R=-0,051 P=0,794	1	R=0,152 P=0,441
T1 postcontraste	R=-0,15 P=0,55	R=0,05 P=0,8	R=-0,213 P=0,277	R=-0,102 P=0,606	R=0,585 P=0,002	R=0,315 P=0,103	R=0,309 P=0,110	R=0,136 P=0,490	R=0,109 P=0,582	R=0,152 P=0,440	R=0,565 P=0,004	R=-0,102 P=0,605	R=0,414 P=0,028	R=0,152 P=0,441	1
CH transfundidos	R=0,12 P=0,52	R=0,0744 P=0,69	R=-0,012 P=0,95	R=0,286 P=0,106	R=-0,051 P=0,780	R=-0,019 P=0,917	R=0,102 P=0,571	R=-0,077 P=0,671	R=0,040 P=0,826	R=-0,436 P=0,013	R=-0,541 P<0,001	R=-0,347 P=0,048	R=-0,528 P=0,002	R=0,380 P=0,089	R=-0,237 P=0,224
NT-ProBNP	R=0,51 P=0,003	R=0,455 P=0,009	R=-0,336 P=0,060	R=0,157 P=0,384	R=0,254 P=0,153	R=0,450 P=0,009	R=0,162 P=0,367	R=-0,47 P=0,006	R=-0,343 P=0,051	R=-0,012 P=0,947	R=-0,024 P=0,724	R=0,051 P=0,777	R=-0,090 P=0,630	R=0,168 P=0,394	R=0,043 P=0,828
TnTUS	R=0,14 P=0,5	R=-0,075 P=0,717	R=-0,221 P=0,227	R=0,206 P=0,279	R=-0,122 P=0,545	R=-0,045 P=0,824	R=0,040 P=0,844	R=0,023 P=0,908	R=-0,255 P=0,199	R=-0,260 P=0,200	R=-0,375 P=0,054	R=0,159 P=0,430	R=-0,264 P=0,192	R=0,289 P=0,170	R=-0,185 P=0,395
Ferritina	R=0,164 P=0,36	R=0,113 P=0,54	R=0,078 P=0,67	R=0,215 P=0,230	R=-0,053 P=0,771	R=-0,010 P=0,957	R=-0,081 P=0,553	R=-0,053 P=0,769	R=0,039 P=0,830	R=-0,207 P=0,557	R=-0,533 P=0,001	R=-0,584 P<0,001	R=-0,501 P=0,004	R=0,184 P=0,341	R=-0,120 P=0,543
cMLWHF	R=-0,111 P=0,605	R=-0,167 P=0,545	R=0,203 P=0,334	R=-0,064 P=0,768	R=-0,058 P=0,750	R=-0,204 P=0,338	R=0,065 P=0,762	R=0,295 P=0,161	R=0,161 P=0,491	R=-0,212 P=0,330	R=0,361 P=0,024	R=0,40 P=0,011	R=-0,346 P=0,115	R=-0,011 P=0,962	R=-0,023 P=0,920

Tabla 21.2. Correlaciones. Correlación entre los parámetros de resonancia magnética cardiaca y variables relacionadas con sobrecarga férrica/biomarcadores cardiacos.

Abreviaturas: CH: concentrados de hematíes, cMLWHF: cuestionario *Minnesota Living With Heart Failure*, GCS: *Global circumferential strain*, GLS: *Global longitudinal strain*, GRP: grosor relativo de pared, GRS: *Global radial strain*, FEVD: Fracción de eyección del ventrículo derecho, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, NT-proBNP: propéptico natriurético cerebral N-terminal, TnTUS: troponina T ultrasensible, VEC: volumen extracelular, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo, VTVDI: Volumen telediastólico del ventrículo derecho, VTVDI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, VTVDI: Volumen telesistólico del ventrículo derecho, VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

5.6. Resultados seguimiento

Tras una mediana de seguimiento de 2,2 [0.44] años, 12 pacientes sufrieron un evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa, representando el 33% de los enfermos. 5 pacientes (13,9%) fallecieron, 4 de ellos de causa no cardiovascular y uno de ellos desconocida. 10 pacientes (27,8%) presentaron eventos cardiovasculares (13,9% IC, 5,6% requirió ingreso hospitalario; 2,8% implante de marcapasos por bloqueo aurículoventricular, 5,6% cardiopatía isquémica, 5,6% fibrilación auricular). El tiempo medio libre del combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa fue de 641 días (Intervalo de confianza del 95% [557; 724]) (figura 25).

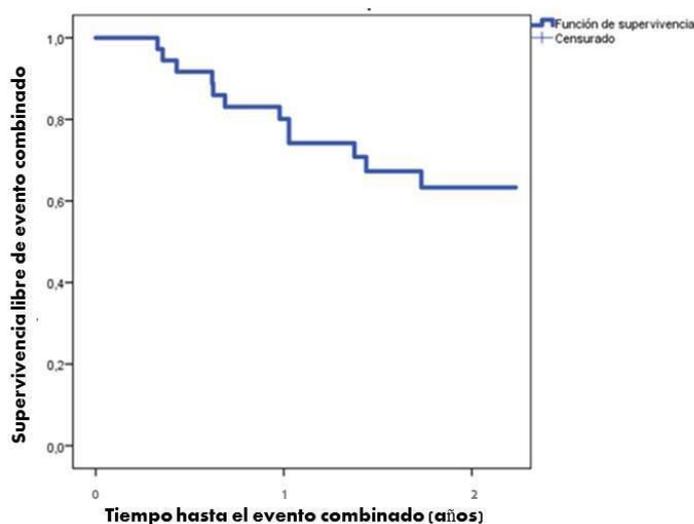


Figura 25. Curva de supervivencia libre del combinado de evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa.

5.6.1 Análisis univariado

Se analizaron los diferentes parámetros clínicos, analíticos y de imagen mediante ecocardiograma y RMc en la población de pacientes bajo soporte transfusional crónico de CH (n=31) y su relación con el combinado de evento cardiovascular y/o muerte por cualquier causa. Se definió evento cardiovascular a la aparición de IC, arritmia y/o cardiopatía isquémica.

En el análisis univariado (tabla 22), los pacientes que sufrieron el evento combinado tenían valores significativamente más elevados de NT-proBNP (1769 [1830] vs. 379 [396], $p=0,001$) y TnTUS (30 [25] vs. 12 [9,5], $p=0,007$), tiempos de relajación T1 nativo inferiores (974 [158] vs. 1024 [56]; $p=0,048$) y GLS-VI por FT mediante RMc menos negativo ($-17,7\pm 5,5$ vs. $-21,7\pm 4,2$; $p=0,047$), así como una tendencia no estadísticamente significativa a un GLS-VI mediante 2DST por ETT menos negativo ($P=0,07$). Todos los pacientes con un tiempo $T2^* < 20$ ms (identificativo de sobrecarga férrica miocárdica) sufrieron un evento combinado en el seguimiento (100% vs. 23.1%, $p=0,008$).

Análisis univariado (variables cualitativas) Combinado evento cardiovascular y/o mortalidad				
		Presencia de evento combinado	Libre de evento combinado	P valor
Características basales (%)	Sexo varón	60%	52,4%	0,69
	Ausencia de FRCV	10%	19%	0,52
	HTA	70%	52,4%	0,452
	DL	20%	19%	1
	DM	10%	19%	1
	Edad \geq 75 años	36,4%	22,2%	0,44
Parámetros de caracterización tisular por RMc (%)	T2* <20 vs. \geq 20 ms	100%	23,1%	0,008

Tabla 22.1 Análisis univariado de diferentes parámetros clínicos, analíticos y de imagen y su relación con eventos cardiovasculares y/o fallecimiento por cualquier causa. Variables cualitativas.

Abreviaturas: DL: dislipemia, DM: diabetes mellitus, FRCV: factores de riesgo cardiovascular, HTA: hipertensión arterial, RMc: resonancia magnética cardíaca.

Análisis univariado (variables cuantitativas) Combinado evento cardiovascular y/o mortalidad				
		Presencia de evento combinado	Libre de evento combinado	P valor
Características basales (media,DS)	Edad (años)	81±6.	76± 11	0,16
	Tiempo evolución SMD (años) CH transfundidos (n)	4,3±3,6 119±97	3,7±3,4 65±74	0,66 0,15
Parámetros analíticos	Ferritina (ng/ml) (mediana, RIC)	1112[3602]	1582 [1487]	0,95
	Hemoglobina (g/dL) (media,DS)	8.6±0.7	9.1±2	0,31
	TnTUS (pg/mL) (mediana, RIC)	30 [25]	12 [9,5]	0,007
	NT-proBNP (pg/ml) (mediana, RIC)	1769 [1830]	379 [396]	<0,001
Parámetros de morfología y función cardíaca por ETT (media,DS)	VTDVI (ml)	103±19	106±29	0,73
	VTSVI (ml)	44±16	39±14	0,48
	Masa VI (g)	188±91	165±40	0,45
	Onda e' septal (cm/s)	6.1±1.9	6.7±2.2	0,44
	Onda e' lateral (cm/s)	7.6±2.9	9±3	0,23
	E/A	1.2±0.6	0.9±0.2	0,15
	FEVI (%)	59.2±8.8	62.9±8.3	0,28
	DTDVD basal (mm) TAPSE (mm)	40±8 21±1.8	38±6 24.9±3.6	0,37 0,56
GLS-VI por <i>speckle tracking</i> (%)	-18.4±3.1	-21.3±2.6	0,07	
Parámetros de morfología y función cardíaca por RMc (media,DS)	VTDVI (ml)	158±68	153±36	0,86
	VTSVI (ml)	69±54	54±22	0,42
	Masa VI (g)	132±48	121±28	0,54
	VTDVD (ml)	136±37	143±40	0,66
	VTSVD (ml)	50±24	55±23	0,61
	FEVI (%)	60±12	66±11	0,22
Parámetros de caracterización tisular por RMc	FEVD (%)	64± 8	67± 6	0,41
	T2* (ms) (media,DS)	28±12	33±6	0,16
	T1 nativo (ms) (mediana, RIC)	974 [158]	1024 [56]	0,048
	T1 postcontraste (ms) (mediana, RIC)	395 [90]	400 [84]	0,29
	VEC (%) (mediana, RIC)	29.5 [6.8]	30.7 [7.8]	0,99
T2 (ms) (media,DS)	50.9±11	56±8	0,28	
Parámetros de deformación miocárdica por RMc (media,DS)	GLS-VI por FT (%)	-17,7±5,5	-21,7±4,2	0,047
	GCS-VI por FT (%)	-19.1±8.8	-21.6±6.2	0,46
	GRS-VI por FT (%)	76.2±29.4	87.4±29.8	0,36

Tabla 22.2 Análisis univariado de diferentes parámetros clínicos, analíticos y de imagen y su relación con eventos cardiovasculares y/o fallecimiento por cualquier causa. Variables cuantitativas

Abreviaturas: CH: concentrados de hematíes, DTDVD: diámetro telediastólico ventricular derecho, ETT: ecocardiograma transtorácico, FEVD: Fracción de eyección del ventrículo derecho, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FT: *feature tracking*, GCS-VI: *global circumferential strain* del ventrículo izquierdo, GLS-VI: *global longitudinal strain* del ventrículo izquierdo, GRS: *global radial strain* del ventrículo izquierdo, ml: mililitros, ms: milisegundos, ng: nanogramos, NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal, pg: picogramos, RMc:

resonancia magnética cardiaca, SMD: síndrome mielodisplásico, TAPSE: Excursión sistólica del anillo tricuspídeo, TnTUS: troponina T ultrasensible, VEC: volumen extracelular, VI: ventrículo izquierdo, VTDVD: Volumen telediastólico ventrículo derecho, VTDVI: Volumen telediastólico ventrículo izquierdo, VTSVD: Volumen telesistólico ventrículo derecho, VTSVI: Volumen telesistólico ventrículo izquierdo.

5.6.2 Relación entre el valor de NTproBNP y el evento combinado. Curva ROC.

Con el objeto de conocer el punto de corte óptimo que permitiera una discriminación adecuada de los pacientes que fallecían y/o presentaban un evento cardiovascular en el seguimiento, se realizó una curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*). El área bajo la curva ROC fue 0,876. El valor de 486 pg/ml de NT-ProBNP se definió como punto de corte óptimo. De este modo, un valor igual o mayor de 486pg/ml identificaba a los individuos que sufrieron eventos cardiovasculares y/o muerte por cualquier causa, con una sensibilidad y especificidad del 90% y 78% respectivamente (Figura 26).

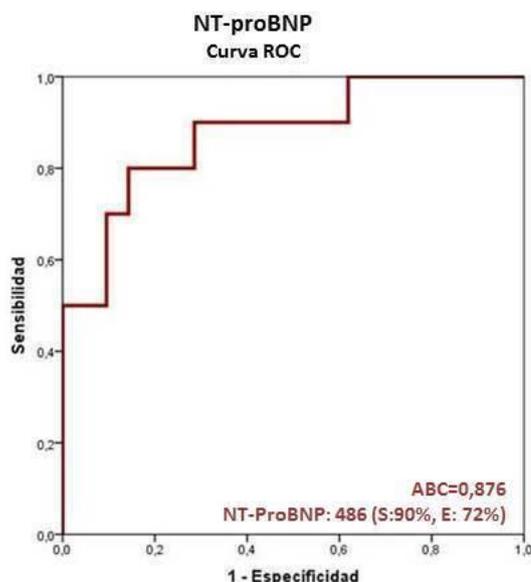


Figura 26. Valor de corte del NT-ProBNP para el combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa.

Curva ROC para eventos cardiovasculares y muerte por cualquier causa del NT-proBNP. Se establece un valor de corte de 486 pg/ml como predictor del combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa con un ABC de 0,876, sensibilidad 90% y especificidad 72%.

Abreviaturas: ABC: área bajo la curva, COR: Receiver Operating Characteristic, E: especificidad, NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal, S: sensibilidad.

5.6.3 Relación entre el valor de TuTUS y el evento combinado. Curva ROC.

Se realizó una curva ROC para determinar el punto de corte óptimo de TnTUS que identificara los pacientes que padecían el evento combinado durante el seguimiento. La curva ROC determinó el punto de corte óptimo de TnTUS mayor o igual a 20 pg/ml como predictor del combinado evento

cardiovascular y/o muerte por cualquier causa, con una sensibilidad del 78% y especificidad del 88% (AUC=0,826) (Figura 27).

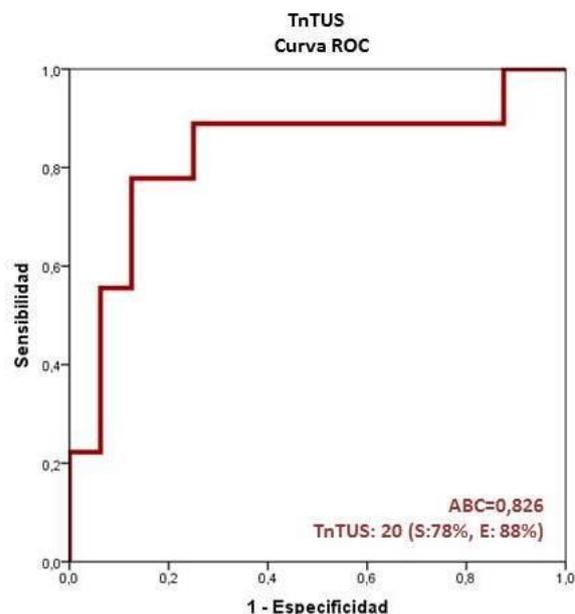


Figura 27. Valor de corte de la TnTUS para el combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa.

Curva ROC para eventos cardiovasculares y muerte por cualquier causa de la TnTUS. Se establece un valor de corte de 20 pg/ml como predictor del combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa con un ABC de 0,826, sensibilidad 78% y especificidad 88%.

Abreviaturas: ABC: área bajo la curva, COR: Receiver Operating Characteristic, E: especificidad, S: sensibilidad, TnTUS: troponina T ultrasensible.

5.6.4 Relación entre el valor de GLS-VI mediante FT por RMc y el evento combinado. Curva ROC.

Con la finalidad de conocer el valor de corte óptimo de GLS-VI por FT mediante RMc que estableciera una discriminación adecuada de aquellos pacientes que sufrían el combinado de evento cardiovascular y/o fallecimiento se realizó una curva ROC. El valor de corte de -17,7% de GLS-VI fue discriminatorio para la aparición de eventos cardiovasculares y/o muerte por cualquier causa. Así, el valor mayor o igual de -17,7% de GLS-VI identificaba a los individuos que sufrieron eventos cardiovasculares y/o muerte por cualquier causa con una sensibilidad y especificidad del 63% y 81% respectivamente (AUC=0,69). (Figura 28).

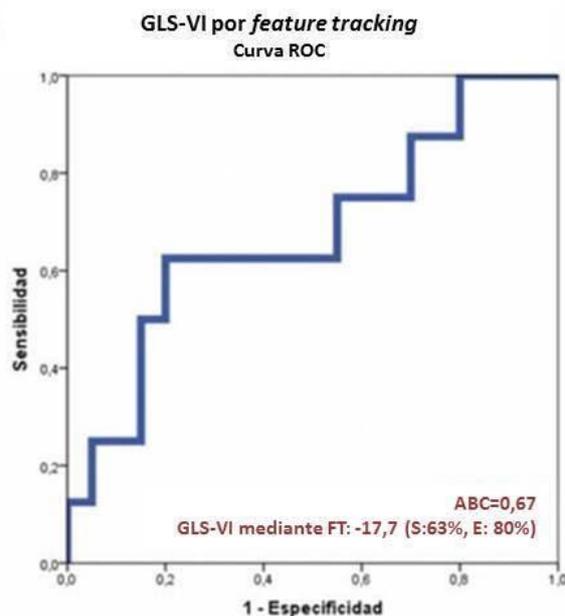


Figura 28. Valor de corte del GLS-VI para el combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa.

Curva ROC para eventos cardiovasculares y muerte por cualquier causa del *strain longitudinal global por feature-tracking*. Se establece un valor de corte de -17,7% como predictor del combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa con un ABC de 0,67, sensibilidad 63% y especificidad 80%.

Abreviaturas: ABC: área bajo la curva, ROC: Receiver Operating Characteristic, E: especificidad, GLS: *Global strain longitudinal* del ventrículo izquierdo, S: sensibilidad.

5.6.5 Relación entre el tiempo de relajación longitudinal T1 nativo y el evento combinado en el seguimiento.

Para conocer la relación entre los diferentes valores del T1 nativo y el evento combinado, dividimos a nuestros pacientes en tres grupos de acuerdo a los terciles de los valores de T1 nativo en nuestra población. Obtuvimos un primer tercil con valores de T1 nativo menores a 983ms, un segundo tercil con valores entre 983ms a 1034ms, y un tercer tercil con valores de T1 nativo mayores a 1034 ms. Realizamos un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier comparando el primer tercil con los otros dos. La incidencia cruda del evento combinado fue significativamente mayor en el primer tercil: 62,5 % (primer tercil) vs. 11,1% (segundo tercil) vs 10% (tercer tercil). Los pacientes incluidos en el tercil inferior (T1 precontraste <983 ms) comparados con el resto de enfermos (T1 ≥ 983ms) fueron los que mostraron significativamente una mayor incidencia del combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa en el análisis univariado (T1 <983: 62,5% vs. T1 ≥ 983: 10,5%, p=0,005).

5.6.6 Análisis de supervivencia: curvas de Kaplan-Meier

Una vez seleccionados los valores de corte óptimos para los parámetros predictores del evento combinado (mediante análisis de la curva ROC para el NT-proBNP, TnTUS y GLS-VI, mediante valor de corte establecido en la literatura para el T2* y el primer tercil para el tiempo de relajación T1 nativo), se

procedió a un estudio de supervivencia con el método de Kaplan-Meier para la aparición del combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa.

Para los diferentes parámetros, se establecieron dos grupos de enfermos en función del punto discriminatorio (NT-proBNP ≥ 486 pg/ml, TnTUS ≥ 20 mg/ml, T2* < 20 ms, T1 nativo < 983 ms y GLS-VI $\geq -17,7\%$). Se compararon dichos grupos con un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier según la aparición del combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa (figura 29).

En cuanto al biomarcador NT-proBNP, un 48,4% de los pacientes mostraron un valor superior al punto de corte establecido. Los enfermos con NT-proBNP superior o igual a 486 pg/ml presentaron más frecuentemente el evento combinado (60% vs. 6,2%, log rank 11,3; $p=0,001$). El tiempo medio hasta la aparición del evento combinado fue menor en el grupo de enfermos con NT-proBNP elevado (NT-proBNP ≥ 486 : 455 días; IC del 95% [321; 589], NT-proBNP < 486 : 790 días; IC del 95% [745; 836]).

Un 36% de los pacientes a los que se realizó el análisis de la TnTUS (n=25) presentó un valor superior al punto de corte de 20 pg/ml. Aquellos pacientes con el nivel de TnTUS superior al punto de corte establecido sufrieron con más frecuencia el evento combinado (77,8% vs. 12,5%, test de los rangos logarítmicos 10,2; $p=0,001$). El tiempo medio hasta que sucedió el evento combinado fue menor en los pacientes con TnTUS elevada (TnTUS ≥ 20 : 391 días, IC del 95% [255; 527], TnTUS < 20 : 751 días, IC del 95% [667; 835]).

El T2* inferior a 20 ms se relacionó de forma significativa con la aparición del evento combinado (100% vs. 23,1%, Log rank 13,1; $p<0,001$). Como ya se ha mencionado, el 9,3% de los pacientes bajo soporte transfusional mostraban un tiempo T2* < 20 ms, los cuales sufrieron el evento combinado en el 100% de los casos. La aparición del evento combinado fue significativamente más temprana en los pacientes con T2* < 20 ms (T2* < 20 : 258 días; IC del 95% [0; 519], T2* ≥ 20 : 685 días; IC del 95% [593; 777]).

El 33% de los pacientes transfundidos presentaban un tiempo de relajación T1 nativo inferior al corte 983 ms. Aquellos enfermos con T1 nativo menor de 983 ms sufrieron más el evento combinado (62,5% vs. 10,5%, Log rank 7; $p=0,008$). El tiempo medio hasta la aparición del evento combinado fue menor en los pacientes con T1 nativo inferior al punto de corte establecido (T1 < 983 : 496 días; IC del 95% [300; 692], T1 ≥ 983 : 749 días; IC del 95% [664; 835]).

Por último, respecto al GLS-VI por FT mediante RMc, el 29% de los pacientes mostraban un valor $\geq -17,7\%$. Los pacientes con GLS-VI menos negativo que el punto de corte $-17,7\%$ sufrieron más eventos (56% vs. 16%, log rank 5,31; $p=0,021$). El evento combinado apareció antes en los pacientes con GLS-VI patológico (GLS-VI $\geq -17,7$: 483 días; IC del 95% [292; 674], GLS-VI $< -17,7$: 703 días; IC del 95% [605; 802]).

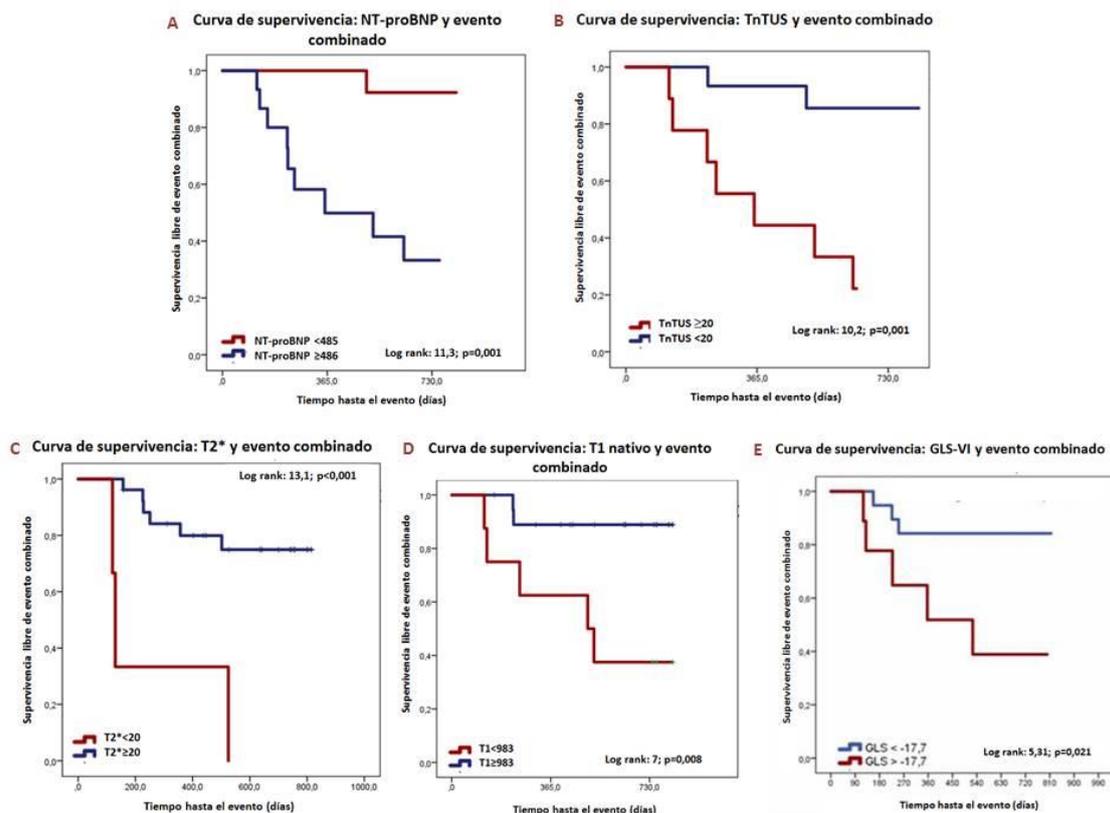


Figura 29. Análisis de supervivencia para el combinado evento cardiovascular y/o muerte por cualquier causa.
 A: NT-proBNP y combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa.
 B: TnTUS y combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa.
 C: T2* miocárdico y combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa.
 D: T1 nativo miocárdico y combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa.
 E: GLS-VI y combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa.
 Abreviaturas: GLS-VI: *Global strain longitudinal* del ventrículo izquierdo, NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal, TnTUS: troponina T ultrasensible.

5.7. Análisis multivariante

Con la finalidad de conocer las variables que se comportaban como predictoras independientes del combinado evento cardiovascular y/o muerte por cualquier causa, se realizó un análisis multivariante (regresión de Cox). En él se incluyeron las variables que habían alcanzado la significación estadística en el análisis univariante y aquellas otras con asociación conocida por la literatura científica con eventos adversos. La variable TnTUS se excluyó del análisis multivariante debido a que no se encontraba disponible en la totalidad de los pacientes transfundidos.

Un valor de NT-ProBNP superior a 485pg/ml (HR 96,7; IC 95% 1,135-8243; p = 0,044), T1 nativo inferior a 983 ms (HR 44,8; IC 95% 1,235-1623; p = 0,038) y un valor mayor (menos negativo) de GLS-VI mediante FT por RMc (p=0,043) se mantuvieron como predictores independientes del combinado evento cardiovascular y/o muerte por cualquiera causa (tabla 23).

Análisis multivariante Combinado evento cardiovascular y/o mortalidad				
	HR	P valor	IC 95%	
			Inferior	Superior
Edad (años)	1,1	0,317	0,9	1,3
Sin FRCV	0,3	0,576	0,002	30,57
FEVI (%)	0,8	0,113	0,6	1,1
T2* <20 ms	5,1	0,375	0,14	191,5
T1 nativo < 983 ms	44,8	0,038	1,235	1623
NT-proBNP > 485pg/ml	96,7	0,044	1,135	8243
GLS-VI FT (%)	0,4	0,043	0,196	0,973
GCS-VI FT (%)	1,2	0,42	0,77	1,85

Tabla 23. Análisis multivariante de diferentes parámetros clínicos, analíticos y de imagen y su relación con eventos cardiovasculares y/o fallecimiento por cualquier causa.

Abreviaturas: FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FRCV: factores de riesgo cardiovascular, GCS-VI: *global circumferential strain* del ventrículo izquierdo mediante *feature tracking*, GLS-VI: *global longitudinal strain* del ventrículo izquierdo mediante *feature tracking*, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, NT-proBNP: fracción amino terminal del precursor del péptido natriurético cerebral.

5.8. Efecto aditivo de las variables T2*, T1 nativo, GLS-VI por FT y NT-proBNP.

Con la finalidad de analizar el valor predictivo aditivo del evento combinado de las tres variables con significación estadística en el análisis multivariante (tiempo de relajación T1 nativo, GLS-VI mediante FT por RMc y el biomarcador NT-proBNP) junto con la variable tiempo T2* miocárdico, con asociación pronóstica en la literatura científica, se realizó un nuevo análisis de supervivencia de Kaplan-Meier en los pacientes transfundidos (N=31). Se otorgó a la presencia de cada una de las variables mencionadas una puntuación de un punto (T1 nativo menor 983 ms, T2* menor de 20 ms, GLS-VI mayor o igual a -17,7%, NT-proBNP mayor o igual a 486 pg/ml) y a su ausencia cero puntos, estableciendo una escala de riesgo según las puntuaciones 0, 1-2, 3-4 puntos. De este modo se obtuvieron tres grupos:

El primero de ellos, compuesto por los pacientes con una puntuación nula (T1 nativo >983 ms, T2* > 20 ms, GLS-VI < -17,7% y NT-proBNP <486 pg/ml, N:10), un segundo grupo formado por los individuos con uno o dos puntos (una o dos variables positivas: T1 nativo <983 ms y/o T2* <20 ms y/o GLS-VI \geq -17,7% y/o NT-proBNP \geq 486 pg/ml, N:18) y un tercer grupo formado por los enfermos con tres o cuatro puntos (tres o todas las variables positivas: T1 nativo <983 ms y/o T2* <20 ms y/o GLS-VI \geq -17,7% y/o NT-proBNP \geq 486 pg/ml, N:3).

La incidencia del combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa fue significativamente mayor en los enfermos con puntuaciones 3-4 frente los que tuvieron 1-2 o ausencia de todas las variables predictoras: 100% vs. 38.9% vs. 0% respectivamente (Log Rank: 12.4; p=0,000) (Figura 30). De esta forma, el tiempo medio hasta el evento combinado fue significativamente menor en el grupo con puntuación mayor. El grupo con cero puntos no presentó el evento combinado en el

seguimiento, el grupo con 1-2 puntos presentó un tiempo medio hasta el evento combinado de 762 días y el grupo con 3-4 puntos de 333 días.

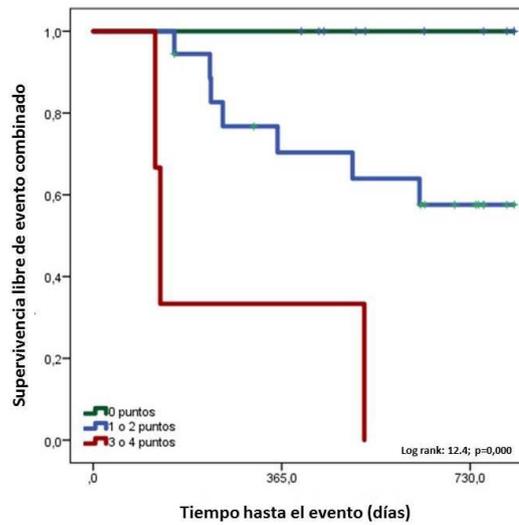


Figura 30. Supervivencia libre hasta el combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa según la adición de variables predictoras.

La escala incluye las variables T2* <20 ms, T1 nativo <983 ms, GLS-VI \geq -17,7%, NT-proBNP \geq 486 pg/ml, otorgando un punto por cada valor positivo. Se establecen tres grupos en base a la puntuación: 0 puntos (ninguna variable positiva), 1-2 puntos (una o dos variables positivas) y 3-4 puntos (tres o cuatro variables positivas).

6-DISCUSIÓN

6.1. Síndrome mielodisplásico y cardiopatía

Los pacientes con SMDbR son una población con alto riesgo cardiovascular. La propia edad avanzada que caracteriza a los pacientes con SMDbR (76±10 años en nuestra población) ya comporta por sí sola un riesgo cardiovascular muy alto²⁰⁰ (un 86,1% tenían una edad superior a 65 años). La presencia de FRCVs es muy frecuente, mostrando prácticamente la totalidad de los pacientes al menos un FRCV. El FRCV más prevalente fue la hipertensión arterial (HTA), encontrándose en más de la mitad de la población (55,5%). El antecedente de tabaquismo o el tabaquismo activo estaba presente en un tercio de los pacientes (30,5%), y menos frecuentemente los pacientes padecían diabetes mellitus (DM) (13,9%), dislipemia (19,4%) u obesidad (13,9%). La presencia de DM en pacientes con SMD descrita en la literatura es variable: desde un 11%¹⁶ y 13,4%¹⁵ en los estudios italianos, las cuales se asemeja a la descrita en el presente estudio, 30,8% en el registro español IRON-2³⁷, hasta un 40% en la población estadounidense del Medicare⁵⁸. La obesidad fue más frecuente que en estudios previos (1,3-2%)^{15,16}. En cuanto al resto de factores, la literatura actual no establece la prevalencia de HTA, dislipemia o tabaquismo en pacientes con SMDbR.

Así mismo, mediante el estudio cardiaco completo observamos una alta prevalencia de cardiopatía estructural (48% de los pacientes presentaba alguna alteración morfológica o funcional cardiaca), la mayoría no diagnosticada previamente, y no sólo atribuible a la sobrecarga férrica, dado que el depósito patológico de hierro medido por T2* sólo se encontró presente en el 9,3% de los pacientes transfundidos (8,3% de la población total). En cuando a las técnicas de imagen, la valoración morfológica y funcional por RMc permitió detectar dilatación biventricular y de la aorta en un mayor número de pacientes que con la valoración ecocardiográfica, así como más pacientes con disfunción de ambos ventrículos o derrame pericárdico. Por el contrario, la ecocardiografía permitió el diagnóstico de valvulopatías significativas en un porcentaje mayor de pacientes, mostró dilatación biauricular con mayor frecuencia y permitió el diagnóstico de disfunción diastólica en más de un cuarto de los pacientes, siendo la técnica de elección para la valoración de este parámetro.

Nuestro estudio muestra además una alta prevalencia de IC, en la mayoría de las ocasiones previamente no diagnosticada. A la inclusión en el estudio, sólo el 5,6% de los pacientes contaban con el diagnóstico de IC entre sus antecedentes cardiológicos, sin embargo, la prevalencia de este síndrome claramente era mayor, como refleja la elevación del NT-proBNP (50%) y el uso de diuréticos en un amplio porcentaje de los pacientes (72,2%). La valoración basal de nuestra población de pacientes con SMDbR, permitió el diagnóstico de IC en un 15% más de los pacientes, lo que sitúa la prevalencia de la misma en un 20,6%.

Por otra parte, la incidencia de eventos cardiovasculares en nuestro estudio es elevada (27,8%). La aparición de IC es el evento cardiovascular más frecuente en el seguimiento (13,9% de los pacientes la desarrollaron), y el principal motivo de ingreso de causa cardiaca en estos pacientes. Las arritmias (fibrilación auricular 5,6%, bloqueo aurículoventricular completo con implante de marcapasos definitivo 2,8%) y la cardiopatía isquémica (5,6%) constituyeron el resto de eventos cardiovasculares.

La presencia de cardiopatía estructural y aparición de eventos cardiovasculares se encuentra dentro del marco observado en registros más amplios (desde un 20% en Remacha et al³⁷, hasta un 73% en la población del Medicare estadounidense)⁵⁸. La amplia variabilidad de estas cifras en la literatura probablemente se deba en parte a la diferente caracterización de la enfermedad cardíaca según los estudios. De esta forma, algunos registros lo establecen en forma de prevalencia de cardiopatía estructural, otros en función de parámetros clínicos como la IC o las arritmias, y otros en base a la incidencia de eventos cardíacos. Sin embargo, a pesar de la variabilidad en las cifras, parece claro que la presencia de cardiopatía y el riesgo de muerte cardiovascular en los pacientes con SMD son superiores al de la población general^{58,59}.

La etiología de la cardiopatía en los pacientes con SMDbR no ha sido claramente establecida en los estudios. Los registros más relevantes describen las complicaciones cardíacas en términos de IC o arritmias, sin especificar la presencia o ausencia de cardiopatía estructural^{14,58,59}, incluso en algunos casos la etiología de la cardiopatía es desconocida³⁷. La identificación de la causa de las alteraciones cardíacas es fundamental para establecer el tratamiento etiológico, que irá asociado al tratamiento habitual de la IC o de las arritmias. En nuestro estudio la etiología de las alteraciones morfológicas y funcionales cardíacas es muy variable, incluyendo la cardiopatía isquémica, valvular y la miocardiopatía por sobrecarga férrica. La cardiopatía isquémica estuvo presente en el 22,3% de los enfermos incluyendo aquellos con diagnóstico previo y durante el estudio (8%¹⁶, 12,2%⁵⁸). La etiología valvular prácticamente no se nombra en la literatura como causa de la cardiopatía en pacientes con SMD, y parece sensiblemente inferior a la encontrada en el presente estudio (2% Della Porta et al¹⁶ frente a 33,3% de enfermos con valvulopatía mayor o igual al grado moderado en nuestro trabajo). En cuanto a la miocardiopatía por sobrecarga férrica, nuestro estudio muestra una prevalencia relevante (9,3% de los pacientes bajo ST), similar a la descrita en grandes series (7-16%)^{65,68}. Sin embargo, la presencia de depósito férrico miocárdico podría ser aún mayor, como demuestra la alteración del T1 nativo y el T2 en un porcentaje mayor de pacientes que aquellos que presentaron un T2* patológico (15,2% T1≤925 ms, 18,2% T2≤48 ms). El diagnóstico de la sobrecarga férrica miocárdica es muy relevante en estos pacientes, pues supone una causa reversible de cardiopatía en esta población. Sin embargo, en otros casos, observamos únicamente la presencia de dilatación leve de cavidades (ambos ventrículos, AI y aorta ascendente), sin una etiología identificada que lo justifique, lo cual representa una condición frecuente en la población de pacientes con SMDbR³⁷. Esta situación podría ser atribuible al remodelado cardíaco asociado al propio síndrome anémico. Un pequeño estudio apunta a que la anemia podría incluso tener un papel más importante que la sobrecarga férrica en las alteraciones morfológicas cardíacas observadas en estos pacientes. Los autores encuentran una correlación significativa entre la dilatación biventricular y la aurícula izquierda con los niveles de hemoglobina, sin observar correlación con los niveles de ferritina¹⁰¹. Por otra parte, la presencia de depósito de hierro no diagnosticado por un tiempo T2* <20 ms, pero sugerido por la presencia de un tiempo T1 nativo reducido, podría contribuir a las alteraciones morfológicas cardíacas de etiología no filiada, dado que se relaciona con la FEVI y con los volúmenes telesistólicos.

En cuanto al pronóstico, la presencia de comorbilidades es un factor determinante en la supervivencia de los pacientes con SMDbR¹⁶. En concreto, el desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes con SMD influye negativamente en su pronóstico, representando la segunda causa de muerte en estos pacientes^{13,15}. La cardiopatía es la comorbilidad que más influye en el riesgo de muerte no debida a su enfermedad en estos pacientes según el MDS-CI¹⁶. En este índice, únicamente la presencia de cardiopatía isquémica, valvulopatía o arritmia asociada a FEVI <50% ya comporta un alto riesgo de muerte no leucémica, a diferencia de comorbilidades de otro origen como renal, pulmonar, hepática u otro cáncer, las cuales puntúan menos en la escala de riesgo.

En la actualidad, el diagnóstico de SMD tiende a realizarse en estadios más precoces y se ha producido un avance en su tratamiento específico, sin embargo, la prevalencia de enfermedad cardiovascular va en aumento, lo que podría ser un factor determinante en el hecho de que la supervivencia de estos pacientes no se haya modificado sustancialmente²⁰¹. De hecho, la mortalidad de causa cardiovascular en este grupo de pacientes no ha disminuido a lo largo de los años²⁰² y se iguala en frecuencia a la mortalidad debida al SMD en los grupos con enfermedad hematológica de más larga evolución⁵⁹.

En definitiva, los pacientes con SMDbR presentan alto riesgo cardiovascular, alta prevalencia de cardiopatía estructural secundaria a diversas causas y alta incidencia de eventos cardiovasculares, condicionando su pronóstico más allá de su propia enfermedad.

6.2. Papel de la porción N-terminal pro-péptido natriurético cerebral en el SMDbR

Los péptidos natriuréticos (PN) son biomarcadores de una gran relevancia en el ámbito de la patología cardíaca, pues aportan un importante valor diagnóstico etiológico de la disnea, son una herramienta útil en el seguimiento de pacientes con IC crónica y contribuyen a la valoración pronóstica de diferentes cardiopatías⁸⁴.

La utilidad de los PN no ha sido estudiada en profundidad en las patologías que producen sobrecarga férrica, sin embargo, pequeños estudios apuntan hacia su relación con el depósito de hierro cardíaco y su valor tanto diagnóstico, como pronóstico. En el campo de la TM, la fracción amino terminal del péptido natriurético cerebral o NT-proBNP se ha correlacionado fuertemente con el nivel de ferritina sérica, con el tamaño del VI y con la situación de disfunción diastólica, y no así con el nivel de hemoglobina^{203,204}. Este biomarcador, se mantiene elevado incluso en pacientes asintomáticos para IC, mostrándose como un parámetro sensible para la detección de disfunción ventricular subclínica⁸⁶. El NT-ProBNP ha sido estudiado también en la anemia de células falciformes, hemoglobinopatía hereditaria que también suele requerir soporte transfusional, observándose que todos los pacientes con sobrecarga férrica miocárdica tenían niveles elevados de este biomarcador cardíaco. Sus niveles se relacionaron con la ferritina sérica y se modificaban con el tratamiento quelante²⁰⁵. Además, otros autores han publicado que un valor elevado de NTproBNP (>160 pg/ml) es factor predictor independiente de mortalidad en

este tipo de hemoglobinopatía²⁰⁶. Sin embargo, en la población de pacientes con SMD, la utilidad de los PNs no ha sido estudiada.

La elevación de este biomarcador fue muy frecuente en nuestra población (el 50% tenían valores superiores a 400 pg/ml de NT-ProBNP), este hecho indica la sobrecarga hemodinámica frecuente en esta población secundario a la anemia crónica y las diferentes causas de cardiopatía estructural. La determinación de los PNs en esta población apoya el diagnóstico de IC, que a veces puede ser un reto debido a que comparte la disnea como uno de los síntomas principales del síndrome anémico.

En el presente estudio el NT-proBNP no se correlacionó con datos de sobrecarga férrica miocárdica definida por los tiempos de relajación T2* ni T1 nativo como se ha sugerido en los estudios anteriormente expuestos realizados en anemias hereditarias. Este hecho podría ser debido a la variedad en la etiología de la cardiopatía estructural e IC en pacientes con SMD, a diferencia de los pacientes jóvenes con anemias hereditarias, en los que la afectación cardíaca, y por consiguiente la alteración de los niveles de PNs, se debe fundamentalmente a la cardiopatía por sobrecarga férrica. Por tanto, en pacientes con SMD, los PNs probablemente sean útiles en el apoyo del diagnóstico de IC, pero no de forma aislada para el diagnóstico específico de miocardiopatía por sobrecarga férrica.

Sin embargo, sí se demuestra el importante papel pronóstico del NT-proBNP en pacientes con SMDbR, destacando como un factor predictor independiente para eventos cardiovascular y mortalidad por cualquier causa. Un valor superior a 486 pg/ml de NT-ProBNP es un factor predictor independiente del evento combinado (complicación cardiovascular y/o muerte por cualquier causa) con una discriminación muy buena (ABC 0,876), alta sensibilidad (90%) y moderada especificidad (72%). Este simple análisis sanguíneo clasifica mejor a los pacientes en relación al pronóstico cardiovascular y vital que otros parámetros analíticos como la ferritina o la hemoglobina, o parámetros de imagen muy robustos desde el punto de vista pronóstico como la fracción de eyección.

La identificación de valores elevados de este biomarcador cardíaco exige una valoración cardiológica completa. Probablemente aquellos pacientes con valores elevados de NT-proBNP se beneficien de un seguimiento cardiológico estrecho y de un tratamiento específico, pudiendo con alta probabilidad modificar el curso de su enfermedad.

6.3 Papel de la troponina T ultrasensible en el SMDbR.

Las diferentes isoformas de troponina analizables han demostrado a lo largo de la historia un relevante papel en el diagnóstico del síndrome coronario agudo²⁰⁷, pero también en la identificación de daño miocárdico asociado a otras etiologías de cardiopatía diferentes de la isquémica.

La elevación persistente de TnTUS en ausencia de síndrome coronario agudo, como marcador de daño celular cardíaco, muestra un importante valor en el pronóstico de pacientes con múltiples etiologías de cardiopatía, incluso en poblaciones de pacientes sin enfermedad cardiovascular, como por ejemplo en aquellos con insuficiencia renal crónica¹⁹⁶.

En la miocardiopatía por sobrecarga férrica, la troponina ha sido analizada en pequeños estudios en pacientes jóvenes con TM. En este entorno, los niveles de troponina no han mostrado correlación con el nivel de ferritina o con la carga transfusional, sin embargo, se ha sugerido su utilización para detección de cardiotoxicidad en estadios precoces²⁰⁸. En nuestra población de pacientes con SMDbR, la TnTUS únicamente se correlacionó con el número de CH recibidos, pero no con el resto de los parámetros relacionados con la sobrecarga férrica (ferritina, tiempos T2* o T1). En este grupo de pacientes, el daño miocárdico reflejado por la elevación de TnTUS puede deberse a múltiples causas además de la cardiotoxicidad derivada del depósito de hierro, por lo que, añadido a su escasa correlación con los parámetros derivados de la sobrecarga férrica, es poco probable que pueda ser utilizada como marcador específico de miocardiopatía por sobrecarga férrica. El número de pacientes con troponina en rango superior a la normalidad fue muy frecuente en nuestra población de paciente (60%), reflejando el daño cardíaco que sufren los pacientes con SMDbR derivado de diferentes mecanismos anteriormente expuestos. Como ya se ha mencionado, la cardiopatía isquémica es una etiología de afección cardíaca frecuente en la población con SMDbR, que debería ser descartada ante un aumento de las cifras de TnTUS sin otra causa justificante⁸⁹.

Sin embargo, al igual que ocurre en múltiples entornos de enfermedad cardíaca, en el presente estudio la TnTUS muestra un valor pronóstico en la población de pacientes con SMDbR. Nuestro estudio mostró una relación significativa entre los niveles de TnTUS y la aparición de eventos adversos. Se estableció un punto de corte de 20 pg/ml como predictor del combinado evento cardiovascular y/o muerte por cualquier causa en nuestra población, con una moderada sensibilidad (78%) y alta especificidad (88%) (AUC=0,826). El presente estudio es el primero que destaca la relevancia pronóstica que tiene la TnTUS en la población de pacientes con SMDbR. Sin embargo, como limitaciones encontramos el hecho de que no se pudo disponer de esta variable en todos los pacientes, y por otra parte, la variabilidad en los niveles medidos de TnTUS en los diferentes laboratorios hace que este punto de corte no pueda ser extrapolado de forma universal.

La detección de niveles aumentados de este biomarcador cardíaco en pacientes con SMDbR exigiría una valoración cardiológica completa, en la que debería descartarse la presencia de cardiopatía isquémica y otras causas de daño miocárdico frecuentes en esta población, entre las que se incluye la miocardiopatía por sobrecarga férrica.

6.4 Papel del ecocardiograma en el diagnóstico de la miocardiopatía por sobrecarga férrica y pronóstico.

Respecto al ecocardiograma, nuestra población de pacientes mostró alteraciones morfológicas y funcionales (hasta un 75% de los paciente presentaba alguna alteración) en un porcentaje mayor de casos que aquellos que presentaban sobrecarga férrica miocárdica (9,3% de los pacientes transfundidos). Esta técnica, frente a la RMc, es el gold standard para diagnosticar la disfunción

diastólica y permitió detectar mejor la presencia de valvulopatía en nuestra población. La limitación que supone en ocasiones la obtención de una adecuada ventana acústica y el precisar asunciones geométricas, hace a esta técnica menos exacta en la medición de volúmenes frente a la RMc, y por ello, en el cálculo de la FEVI. Así mismo, este inconveniente hizo que el análisis de deformación miocárdica mediante 2DST sólo pudiera realizarse en un 69,4% de los pacientes, a diferencia del análisis mediante FT por RMc.

La disfunción diastólica, alteración predominante en estadios precoces de miocardiopatía por sobrecarga férrica, es un hallazgo característico en pacientes de edad avanzada, y en nuestra población estuvo presente en un 75% de los casos, siendo mucho más prevalente de la siderosis cardiaca detectada por T2*. Por otra parte, estos parámetros indicativos de disfunción diastólica no se correlacionaron con carga transfusional, el nivel de ferritina sérica o con el tiempo T2*. Tampoco las medidas de morfología y función biventricular mostraron relación con estos parámetros sugerentes de sobrecarga férrica general o miocárdica. Estos hallazgos son similares a un estudio previo realizado en 13 pacientes con SMD, en los hallazgos ecocardiográficos no se relacionaron con la sobrecarga férrica medida mediante la ferritina⁹⁸. La deformación miocárdica por 2DST mediante ecocardiograma en nuestra población de pacientes con SMDbR no se relacionó con la sobrecarga férrica miocárdica por T2*, a diferencia del GLS-VI mediante FT por RMc, el cual mostró importante correlación con la siderosis cardiaca y la aparición de eventos adversos.

Por tanto, aunque la disfunción diastólica o las técnicas de deformación miocárdica por ecocardiografía han sido utilizadas en población pediátrica con TM para detección de siderosis cardiaca^{98,152,158}, ni estos parámetros ni otros por ETT son útiles en el diagnóstico de la sobrecarga férrica miocárdica en pacientes con SMDbR.

Dado que los pacientes con SMDbR presentan múltiples causas de cardiopatía diferentes a la miocardiopatía por sobrecarga férrica y que ésta última no muestra alteraciones específicas en el estudio ecocardiográfico, esta modalidad de imagen no es suficiente en el diagnóstico del depósito férrico miocárdico. No obstante, la aparición de hallazgos patológicos (dilatación de cavidades, disfunción sistólica y/o diastólica, etc) en ausencia de otra etiología que los explique, deben hacer descartar la presencia de sobrecarga férrica miocárdica mediante RMc en estos pacientes en riesgo.

En cuanto al pronóstico, el análisis de la deformación miocárdica mediante 2DST mostró una tendencia, aunque no estadísticamente significativa, a discriminar la aparición de eventos en el seguimiento (evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa). Por otra parte, el resto de hallazgos del ETT no predijeron la aparición del evento combinado, al igual que los parámetros de morfología detectados por RMc.

6.5 Tiempo de relajación T2*: papel diagnóstico y pronóstico

En la actualidad del tiempo de relajación T2* es el indiscutible *gold standard* para el diagnóstico no invasivo de la sobrecarga férrica miocárdica. La presencia de hierro miocárdico acorta los tiempos de relajación T2*. El T2* se afecta en situaciones muy concretas además del depósito intracelular de hierro, como es la hemorragia intramiocárdica que puede producirse en el seno del infarto agudo de miocardio¹¹⁰. Esta condición, convierte al T2* en un tiempo muy específico para la detección de hierro intramiocárdico cuando se realiza en pacientes de riesgo, como aquellos que reciben un ST crónico.

La biopsia endomiocárdica, aunque es la técnica que aporta el diagnóstico definitivo de la sobrecarga férrica miocárdica al proporcionar información histológica, se asocia a complicaciones potencialmente graves, al tratarse de una técnica invasiva (entre 0,42 y 3,3% según las series)²⁰⁹, incluyendo en fallecimiento, pudiendo ser mayor en la población de pacientes con SMD, debido a la alta prevalencia de diátesis hemorrágica). Por ello, la biopsia queda relegada a casos en los que no sea posible la realización de un RMc o en ante dudas diagnósticas⁸⁰. Es un hecho que, en ausencia de biopsia, la sobrecarga férrica miocárdica ha de ser diagnosticada mediante técnicas de imagen de caracterización tisular con RMc. La relación entre otros parámetros de imagen por ecocardiografía, parámetros analíticos de sobrecarga férrica o la carga transfusional no es constante, por lo que no nos ayudan a predecir de forma certera la presencia de siderosis cardiaca.

La relación entre la ferritina y la sobrecarga férrica miocárdica ha tenido resultados contradictorios a lo largo de la historia, aunque la mayoría de los estudios no demuestran asociación entre ambas. En nuestro estudio, el T2* sí muestra una correlación negativa con los niveles de ferritina, como apuntaban otros estudios en SMD^{69,152}. De la misma forma, en nuestra población una mayor carga transfusional se relacionó con la disminución en el tiempo T2*. La correlación del T2* miocárdico con la ferritina y la carga transfusional de CH apoyaría la necesidad de realización de RMc en todos aquellos pacientes con niveles elevados de este parámetro de depósito férrico o con mayores necesidades transfusionales. Sin embargo, el desarrollo de miocardiopatía por sobrecarga férrica se ha demostrado incluso en pacientes con SMDbR que han recibido un ST menos cuantioso, mostrando esta población de pacientes una mayor susceptibilidad cardiaca ante una menor carga transfusional que los pacientes con anemias hereditarias³⁵. Por tanto, no sólo los pacientes con ferritina superior a 1000 ng/mL o aquellos que reciben una carga transfusional mayor de 100 CH son susceptibles de desarrollar siderosis cardiaca, y por ello, la realización de RMc con T2* debería extenderse al resto de pacientes con SMDbR bajo ST crónico y no sólo a aquellos de alto riesgo como está recomendado en la actualidad².

La presencia de sobrecarga férrica hepática tampoco ayuda a predecir qué pacientes desarrollarán depósito intramiocárdico⁹⁰ y tampoco la detección de depósitos patológicos de hierro en otros órganos como el páncreas o el bazo²¹⁰. La sobrecarga férrica hepática es mucho más frecuente que la miocárdica en todas las series, al igual que en el presente estudio, y en la mayoría de las ocasiones los casos con afectación cardiaca muestran también depósito férrico hepático. Sin embargo, en nuestra población, uno de los pacientes con siderosis cardiaca (T2* miocárdico 19 ms) no presentaba depósito hepático

patológico (T2* hepático 11 ms), en consonancia con otros casos descritos en la literatura⁹⁴. Este hecho apoya la necesidad de realización de RMc en pacientes con SMDbR incluso en situación de ausencia de sobrecarga férrica hepática, porque incluso la normalidad de las pruebas hepáticas no descarta la afectación miocárdica. La posibilidad de realizar de forma simultánea el estudio cardiaco y hepático mediante RM²¹¹ facilita la monitorización estandarizada de la sobrecarga férrica en ambos órganos.

Respecto al ecocardiograma, no es posible la detección de depósito férrico miocárdico mediante esta técnica, debido a la ausencia de hallazgos específicos para caracterizar la presencia de hierro. Aunque en población pediátrica con TM se ha utilizado la disfunción diastólica para *screening* de siderosis cardiaca⁹⁸, la alta frecuencia de alteración diastólica en los ancianos con SMDbR y su inadecuada relación con parámetros de sobrecarga férrica⁹⁸ hacen que no sea un parámetro válido en esta población. Únicamente la detección por ecocardiograma de alteraciones no justificables por otra etiología, en un contexto clínico de potencial sobrecarga férrica, podría hacer sospechar una miocardiopatía por sobrecarga férrica, sin proporcionar un diagnóstico definitivo de la misma.

Por ello, el diagnóstico de la siderosis cardiaca podrá guiarse y apoyarse en parámetros de riesgo de sobrecarga férrica como la ferritina y el LPI, la carga transfusional, la presencia de sobrecarga férrica hepática o alteraciones cardiacas por ecocardiografía, pero finalmente, se deberá realizar mediante el T2* por RMc.

En nuestra población, el T2* no se relacionó con parámetros de morfología de ambos ventrículos y con la fracción de eyección por RMc. En concreto, la ausencia de relación entre el T2* y la FEVI en nuestra población puede deberse al escaso número de pacientes con T2* patológico, dado que estudios previos esta relación sólo se ha demostrado en casos con T2<20 ms¹⁰⁶.

En cuanto al su valor pronóstico, el tiempo T2* se ha considerado un factor predictor de supervivencia en pacientes bajo ST crónico¹²³. En nuestra población, el T2* patológico se asoció de forma significativa a la presencia de eventos cardiovasculares y/o muerte por cualquier causa, presentando el 100% de pacientes con T2* <20 ms el evento combinado. Sin embargo, en el análisis multivariante no se mostró como un factor pronóstico independiente, probablemente en relación con el número reducido de pacientes con T2* patológico en nuestra muestra y que se trata de un parámetro muy específico pero poco sensible.

6.6. Técnicas paramétricas: papel diagnóstico y pronóstico del T1 *mapping* en la miocardiopatía por sobrecarga férrica

El presente estudio es el primero que analiza técnicas paramétricas mediante RMc diferentes al T2* en pacientes con SMD.

El T1 nativo se correlaciona con parámetros de sobrecarga férrica. El tiempo T1 nativo, al igual que el *gold standard* T2*, se correlacionó con los niveles séricos de ferritina y la carga transfusional de CH que

habían recibido los pacientes, así como con el tiempo T2*. Torlasco et al¹⁴² también apuntó la relación entre el T1 y el T2* en pacientes con talasemia, la cual era más fuerte cuando el T2* se encontraba en valores inferiores a 20 ms.

Todos los pequeños estudios realizados en TM muestran un T1 reducido en la totalidad de pacientes que presentaban siderosis cardiaca determinada por T2* <20 ms^{135,136,139,140}, lo que es concordante con este estudio en SMD, en el que los tres pacientes con T2* patológico mostraron un T1 reducido. La discrepancia entre ambos parámetros la encontramos en pacientes que presentan T1 reducido sin un T2* patológico. Nuestro estudio muestra un mayor número de pacientes con reducción de T1 nativo que de T2*, lo cual concuerda con otros estudios anteriores que han sugerido que el tiempo de relajación T1 podría afectarse antes que el T2* ante la presencia de hierro miocárdico^{136,139}. Este hallazgo implica que el T1 podría tener un papel en la detección precoz de siderosis cardiaca, clasificando pacientes con depósito férrico leve que aún no presentan un tiempo T2* patológico. Esta detección precoz podría llevar a un inicio u optimización del tratamiento quelante del hierro que modificara el curso de la enfermedad. La afectación del T1 en pacientes que aún no muestran un valor patológico de T2* puede deberse a que la técnica es más sensible, pero también a que el valor de corte en 20 ms podría ser conservador⁶⁷. De hecho, en el estudio de Torlasco et al¹⁴², la mayoría de los pacientes que mostraron un T1 reducido junto con un T2* en rango de la normalidad, presentaban valores de este último entre 20-30 ms. A pesar de que el valor de corte de 20 ms para el T2* se ha considerado con un alto valor predictivo negativo, los hallazgos repetidos con T1 *mapping* sugieren que probablemente el intervalo entre 20-30 ms refleje una situación de depósito férrico leve.

En la actualidad, se desconoce la relevancia clínica que puede tener la detección de un T1 reducido cuando aún el T2* es superior a 20 ms. Ninguno de los pequeños estudios realizados en el entorno de la TM ha mostrado la evolución de los pacientes con T1 reducido. En el presente estudio, un valor de T1 reducido se asoció con mayor incidencia del combinado evento cardiovascular y mortalidad por cualquier causa.

Recientemente destaca cada vez más el valor pronóstico de estos mapas en diferentes miocardiopatías, sobre todo en el caso del T1 nativo y del VEC^{143,144}. El presente estudio, es el primero que demuestra el valor pronóstico del T1 nativo en una enfermedad hematológica bajo ST. El tiempo T1 nativo se relacionó significativamente con la presencia del combinado evento cardiovascular y/o muerte por cualquier causa en el seguimiento, y el valor de corte T1<983 ms mostró diferencias significativas en la supervivencia y se mostró como un factor pronóstico independiente. En poblaciones en las que la prevalencia de sobrecarga férrica definida por T2*<20 ms no sea muy elevada, como es el caso del presente estudio, el valor pronóstico del T1 parece ser mayor incluso que el del T2*.

Lo cierto es que cada vez parece más clara la utilidad del T1 nativo en la detección de la sobrecarga férrica miocárdica, sobre todo como un apoyo a la caracterización tisular y en una potencial detección precoz. De hecho, las últimas recomendaciones de las sociedades científicas incluyen el T1 nativo añadido al T2* como protocolo para la valoración de la sobrecarga férrica¹¹³.

En cuanto al VEC, extraído de la diferencia entre el T1 pre y postcontraste corregido por el hematocrito, un alto porcentaje de pacientes en el presente estudio muestran este parámetro elevado en ausencia de edema miocárdico. El VEC se ha relacionado con aumento del espacio intersticial secundario a fibrosis miocárdica difusa, edema o depósito de sustancias como el amiloide. En la miocardiopatía por sobrecarga férrica, el depósito de hierro intracelular no modificaría el VEC, sin embargo, en patologías como la TM se mostraron aumentados²¹². Este aumento se ha vinculado con la presencia de fibrosis difusa en pacientes con historia previa de siderosis cardiaca, y no con el depósito férrico por T2* en el mismo momento de la valoración²¹². Este hecho puede sugerir que parte del remodelado que se produce en las situaciones de sobrecarga férrica miocárdica, persiste a pesar de que se produzca un aclaramiento del hierro del tejido. La alteración del VEC tampoco parece influenciarse por el nivel de hematocrito en modelos animales, el cual se encuentra significativamente disminuido en la mayoría de pacientes con SMDbR, por lo que no debe ser la causa de la alteración de este parámetro en nuestra población²¹³.

A pesar del valor pronóstico demostrado en otras cardiopatías, en nuestra población el VEC no se relacionó con la presencia de eventos cardiovasculares y/o mortalidad por cualquier causa.

6.7. Técnicas paramétricas: papel diagnóstico y pronóstico del T2 *mapping* en la miocardiopatía por sobrecarga férrica

El tiempo T2 se relaciona también con parámetros de sobrecarga férrica. En el presente se correlacionó con los niveles de ferritina y la carga transfusional de CH que habían recibido los pacientes, así como con el tiempo T2* y con el T1 nativo.

Al igual que ocurría con el T1 *mapping*, el T2 se encontró reducido en todos los pacientes con siderosis cardiaca determinada por T2* <20 ms en nuestro estudio, y otro porcentaje de pacientes presentaban T2 disminuido asociado a T2* normal. Aunque no se ha sugerido previamente, la afectación de este parámetro también podría deberse al depósito incipiente de hierro en pacientes bajo ST. Sin embargo, la relación entre el tiempo T2 y la sobrecarga férrica no está tan bien establecida en la literatura como en el caso del T1 nativo, por lo que pudieran existir otros factores que influyan en la alteración del T2 en estos pacientes diferentes del hierro. De hecho, en el presente estudio su correlación con el T2* no es tan fuerte como la que mostró el T1 nativo (T2 R=0,463, p 0,013 frente a T1 nativo R=0.69, p<0.001).

En cuanto al valor pronóstico del T2, a diferencia del T1 nativo, no se relacionó con la presencia de eventos cardiovasculares y/o mortalidad por cualquier causa. Este hecho, refuerza, probablemente, que la relación entre el T2 y la sobrecarga férrica miocárdica no es tan estrecha como en el caso del T1 precontraste. En el estudio de He et al¹⁴¹, esta relación entre T2 y T2*, solo se demuestra en los casos de sobrecarga férrica definida como T2*<20 ms, y no en aquellos pacientes con T2*>20 ms, lo que se

diferencia de los estudios realizados con T1 en el que la relación disminuye a medida que aumenta el valor de T2*, pero permanece en todo el rango de valores del mismo¹⁴².

6.8. Técnicas paramétricas: ventajas e inconvenientes del T1 y T2 mapping frente al T2* en la miocardiopatía por sobrecarga férrica

Las técnicas paramétricas de T1 y T2 *mapping* muestran ciertas ventajas frente a la caracterización tisular mediante el tiempo T2*.

La caracterización tisular con T1 y T2 *mapping* ha demostrado ser una técnica muy reproducible y menos susceptible a artefactos debido a su adquisición mediante *single-shot*, a diferencia del T2*, que se adquiere con múltiples TE.

Además, estos tiempos de relajación no se afectan por campos magnéticos extrínsecos que causan inhomogeneidad como ocurre en el caso del T2*³⁵, lo que ha hecho que la técnica en los equipos de 3T no haya sido desarrollada de la misma forma en que 1,5T. El T2* calculado a 3T es significativamente inferior debido al aumento de la inhomogeneidad del campo magnético, lo cual dificulta la valoración de situaciones con sobrecarga férrica severa²¹⁴. Esto hace que los tiempos T1 y T2 puedan ser propuestos como técnica para la detección de hierro miocárdico en equipos de 3T. Y en este sentido, pequeños estudios apuntan a que el T1 y/o T2 calculado a 3T no es tan sensible a la inhomogeneidad como el T2* y por ello puede considerarse como una alternativa para la detección de siderosis cardiaca en TM^{140,214,215}. De hecho, de la misma forma que en el presente estudio los valores de T1 y T2 a 1,5 T se correlacionan fuertemente con los de T2*, los obtenidos a 3T muestran esta relación (Camargo et al)²¹⁵.

Por otra parte, se sugiere que las medidas de T1 y T2 *mapping* presentan menor variabilidad intra e interobservador que el T2*^{135,136,215}. Su alta reproducibilidad, que parece ser superior a la del T2*, hacen que pueda ser una herramienta útil en el seguimiento de los pacientes con RMc repetidas.

Asimismo, la probable alteración precoz de los tiempos T1 y T2 en situaciones de depósito férrico incipiente podría contribuir a su detección temprana, cuando aún el T2* no alcanza un valor patológico. De la misma forma, podría ser útil la valoración con los tiempos T2 y T1 en casos de sobrecarga férrica miocárdica muy severa, donde el T2* pierde precisión.

Por último, los tiempos T1 y T2 podrían representar mejor el depósito global de hierro intracelular (tanto en forma de hemosiderina agregada como de ferritina soluble) que el T2* (que refleja más la presencia de hemosiderina)²¹⁶, y este hecho podría ayudar en la monitorización del tratamiento quelante del hierro a la hora de mostrar cambios secundarios la terapia, puesto que la ferritina soluble se aclara mucho más rápido que la hemosiderina²¹⁷.

Sin embargo, existen ciertos inconvenientes a la hora de utilizar el T1 y T2 *mapping* en la miocardiopatía por sobrecarga férrica.

La afectación de estos tiempos no es específica de la sobrecarga férrica, por ejemplo, el T1 también se reduce en la enfermedad de Fabry y la metaplasia lipomatosa y ambos T1 y T2 disminuyen ante la presencia de hemorragia. Por otra parte, la presencia de fibrosis, que puede encontrarse ocasionalmente en pacientes con miocardiopatía por sobrecarga férrica¹⁰⁹ y en aquellos con cardiopatía estructural de otras etiologías, aumenta el valor del T1, por lo que podría enmascarar la reducción del mismo producido por el depósito férrico e infradiagnosticar los casos con sobrecarga férrica y fibrosis asociada. La alteración del T2* ha resultado ser un parámetro muy específico de la presencia de hierro intramiocárdico, solamente afectado por otras situaciones como la hemorragia intramiocárdica, la presencia de contraste de gadolinio o, como sugiere un caso clínico, otros metales como el cobalto o el cromo con propiedades paramagnéticas^{218,219}.

La variabilidad de los valores y puntos de corte en los diferentes estudios es considerable: valores de T1 en pacientes frente a voluntarios sanos 836 \pm 138 ms vs. 968 \pm 32 ms¹⁷, T1 para considerar siderosis cardiaca <939 ms (Alam et al)¹³⁵, <800 ms (Feng et al)¹³⁸, <887 ms (severa <634 ms) (Krittayaphong et al)¹³⁹, <918 ms (Torlasco et al)¹⁴², y T2 para siderosis cardiaca <52 ms (severa 34 ms) (Krittayaphong et al)¹³⁹; o T1 <925 ms y T2 <48 ms en nuestro estudio. Una revisión sistemática reciente que pretende establecer los puntos de corte patológicos para el tiempo T1 en diferentes cardiopatías, no permite establecerlo para la detección de sobrecarga férrica debido al escaso número de estudios²²⁰. En cuanto al T2, este estudio en talasemia comparado con biopsia, establece un valor de corte de T2 de 32 ms con una sensibilidad y especificidad para detección de hierro cardiaco de 78% y 86% respectivamente²²¹. La variación de los valores de corte para los tiempos T1 y T2 respecto a los diferentes aparatos de RM hace de esta medida un valor que no puede ser estandarizado con un punto de corte universal como en el caso del T2*. Además, hay que considerar las variaciones que se producen en los tiempos T1 y T2 en cuanto a la edad y el sexo (mayores en mujeres de edad más avanzada^{37,38}) que pueden actuar como un factor de confusión, algo que no está presente en los estudios mediante T2*³⁹.

Por otra parte, la amplia validación clínica, histológica y en cuanto al pronóstico que ha demostrado el T2* en la actualidad, hace que probablemente no sea una técnica sustituible por el T1 y T2 *mapping*, sino que estas técnicas apoyen el diagnóstico, ayuden a la detección precoz y añadan valor pronóstico.

6.9. Papel del *strain* miocárdico mediante *feature tracking* por resonancia magnética cardiaca en el pronóstico de pacientes con síndrome mielodisplásico

El presente estudio es el primero que estudia en pacientes con SMDbR bajo ST los parámetros de deformación miocárdica diferentes al TDI, demostrando una amplia afectación de los mismos. Así mismo, este estudio es el primero que analiza la deformación miocárdica utilizando técnicas de FT en pacientes bajo ST en riesgo de miocardiopatía por sobrecarga férrica. La técnica de FT en nuestro

estudio permitió el análisis de la deformación miocárdica en todos los pacientes que se sometieron a la RMc, a diferencia del *strain* mediante ecocardiograma, que no pudo analizarse en todos los pacientes debido a la ventana acústica subóptima (30,6%).

En el presente estudio en pacientes con SMD, el GLS se correlacionó con los tiempos T2* Y T1 nativo, aunque no con la ferritina sérica. Por el contrario, el GRS y GCS ventricular izquierdos no mostraron relación con el T2* ni con el T1 precontraste. La relación entre los parámetros de deformación miocárdica y el T2* no ha sido constante a lo largo de los estudios realizados en talasemia^{155,156}, lo que traduce probablemente diferentes mecanismos de disfunción sistólica además del depósito férrico directo en los pacientes con miocardiopatía por sobrecarga férrica. La toxicidad miocárdica derivada de moléculas como el NTBI y LPI³⁵, el remodelado secundario a la anemia⁶³ o la fibrosis difusa que parece permanecer tras el depósito férrico²¹² podrían influir en la afectación de los parámetros de deformación miocárdica. En nuestros pacientes con SMD, a pesar de que el GLS se relacionó con parámetros que establecen sobrecarga férrica, la alteración del GLS y GCS fue mucho más frecuente que la afectación de los tiempos T2* Y T1 nativo, puesto que estos parámetros traducen disfunción sistólica subclínica de cualquier etiología. Como se ha demostrado anteriormente, los pacientes con SMDbR desarrollan cardiopatía de muy diversas etiologías. Por ello, en la población de pacientes con SMDbR, las técnicas de deformación miocárdica probablemente no tengan un papel en el cribado y diagnóstico de miocardiopatía por sobrecarga férrica, como se ha sugerido en pacientes con talasemia¹⁵². En nuestra población, sólo los parámetros de deformación longitudinal (GLS-VI y GLS-VD) se relacionan con los parámetros de imagen por RMc que identifican sobrecarga férrica, por lo que su alteración en pacientes con SMDbR obligaría a descartar el depósito de hierro miocárdico como causa de la misma. Además, estas técnicas identifican pacientes con disfunción sistólica subclínica que posiblemente se beneficien de un seguimiento y/o tratamiento específico según el caso, pues se correlacionan con parámetros morfológicos, funcionales y analíticos fuertemente asociados a la IC.

En el caso de miocardiopatía por sobrecarga férrica, aunque la disfunción de la FEVI es un hallazgo poco frecuente y generalmente tardío, los pequeños estudios realizados en TM muestran un porcentaje relevante de pacientes con diferentes parámetros de *strain* patológicos. Los valores de GLS, GCS y GRS son más patológicos en pacientes con sobrecarga férrica respecto a los controles^{152,156}. En esta patología, las técnicas de deformación miocárdica posiblemente tengan un papel relevante en la detección de la disfunción sistólica subclínica en las etapas de sobrecarga férrica leve o moderada, como sugiere un pequeño estudio realizado mediante *tagging* por RMc¹⁶⁸. En estas etapas de la sobrecarga férrica cardiaca es muy poco frecuente la disfunción sistólica manifiesta, sin embargo, las alteraciones de los parámetros de deformación miocárdica probablemente puedan diferenciar pacientes que, con un mismo grado de sobrecarga férrica, tengan más riesgo de complicaciones cardiacas, y por ello, deba optimizarse el tratamiento quelante del hierro y la terapia cardioprotectora. En la miocardiopatía por sobrecarga férrica, la presencia de disfunción sistólica empeora el pronóstico de los pacientes y disminuye la eficacia del tratamiento quelante del hierro¹⁷⁰, por lo que es presencia de la misma se debe intensificar esta terapia incluyendo la combinación de fármacos⁵⁶, posiblemente incluso en etapas

incipientes demostradas por análisis de deformación miocárdica. En este sentido, la defeción de la disfunción sistólica subclínica por FT en pacientes con miocardiopatía por sobrecarga férrica probablemente establezca la oportunidad de instaurar o intensificar el tratamiento quelante del hierro de forma precoz, así como iniciar el tratamiento para IC (IECA, B-bloqueantes, antialdosterónicos), pudiendo modificar la evolución clínica y el progreso de la disfunción sistólica.

Los diferentes estudios en TM han mostrado variabilidad en el parámetro de deformación miocárdica más útil en estos pacientes. La contracción circunferencial está fundamentalmente determinada por las fibras medias y subepicárdicas, y esta última es la localización por la que se inicia el depósito de hierro, lo que podría explicar que otros estudios muestren mayor afectación del *strain* circunferencial^{152,153}. El GCS además, parece ser el parámetro más reproducible comparado mediante diferentes *softwares*¹⁹⁸. Al igual que el presente estudio, otros previamente han resaltado el GLS como parámetro más útil^{156,157}, y es que este parámetro es el que ha sido más ampliamente utilizado y con mayor valor pronóstico demostrado en diferentes cardiopatías^{164,165}. En ocasiones, el patrón parcheado del depósito de hierro intramiocárdico puede producir alteraciones segmentarias en la deformación miocárdica, como muestra el trabajo de Ari et al¹⁵², donde los segmentos más afectados fueron el inferosepto basal para el *strain* longitudinal y el anterosepto, anterior e inferolateral basales para el *strain* circunferencial. En el caso de nuestra población de pacientes con SMDbR, el parámetro con mayor utilidad es el GLS-VI, pues se relaciona con parámetros de sobrecarga férrica y muestra un relevante valor pronóstico, a diferencia del GRS y GCS.

En cuanto a su valor pronóstico, únicamente un pequeño estudio apuntó la potencial utilidad del GLS en la predicción de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con TM²²². Un valor de GLS menos negativo que -17.7% predijo el evento combinado evento cardiovascular y/o muerte por cualquier causa con una discriminación moderada (ABC 0,67), aceptable sensibilidad (63%) y moderada especificidad (80%). El GLS-VI se mostró en el presente estudio como un factor predictor independiente de evento cardiovascular y/o muerte por cualquier causa en pacientes con SMDbR. Ante la coexistencia de sobrecarga férrica miocárdica (T2*, T1 y/o T2 reducido) y alteración de los parámetros de deformación miocárdica, la implementación de tratamiento quelante del hierro podría modificar el curso de su enfermedad.

Este estudio revela la utilidad del análisis de la deformación miocárdica mediante RMc en pacientes con SMD, que podría usarse tanto en la valoración inicial como en el seguimiento de los pacientes en riesgo. Esta técnica proporciona una mejor calidad de imagen que la ecocardiografía¹⁶², lo que permite su uso en pacientes con escasa ventana acústica, en la que el *strain* por ecocardiografía generalmente no es interpretable. Esta limitación podría influir en el hecho de que el análisis de deformación miocárdica por RMc haya destacado como un factor pronóstico en nuestra población, a diferencia del análisis del *strain* mediante ecocardiografía (parámetro que no se pudo obtener en toda la población y que sólo mostró una tendencia no estadísticamente significativa en la predicción del evento combinado).

Una vez demostrado que la RMc con técnicas de caracterización tisular es fundamental para el diagnóstico de la miocardiopatía por sobrecarga férrica, la adición de parámetros de deformación miocárdica tiene ventajas. No requiere la adquisición adicional de imágenes, presenta un postprocesado rápido, y su excelente reproducibilidad la convierte en una herramienta perfecta para la valoración de la función biventricular en el seguimiento periódico de pacientes en riesgo o con miocardiopatía por sobrecarga férrica confirmada. Sin embargo, el software necesario para el análisis no se encuentra disponible en la actualidad en muchos centros y requiere un entrenamiento para realizar el análisis. Además, no puede ser realizado en pacientes con contraindicación para RMc.

6.10. Estandarización de estudio cardiológico en pacientes con SMDbR

Los resultados de nuestro estudio, que reflejan alta prevalencia de FRCVs y de cardiopatía estructural en la población con SMDbR, resaltan la necesidad de la una valoración cardiológica exhaustiva en estos pacientes, permitiendo el tratamiento especializado. Dado que la enfermedad cardiovascular supone la segunda causa de muerte en los pacientes con SMDbR, resulta fundamental la identificación de aquellos factores de riesgo modificables relacionados con la mortalidad. La alta mortalidad de causa cardiovascular en los pacientes con SMD se mantiene constante a lo largo de los años, como refleja un gran registro estadounidense, un hecho que reclama una mayor atención a la enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes²⁰².

En este sentido, es lógico deducir que el control exhaustivo de FRCV, así como el diagnóstico y tratamiento específico de cardiopatía por un especialista, podría tener un impacto significativo en la supervivencia de estos pacientes. Los resultados del presente estudio, apuntan hacia la necesidad de una evaluación cardiovascular en todos los pacientes con SMDbR, incluyendo una valoración clínica, con biomarcadores y mediante técnicas de imagen cardíaca. Aquellos pacientes con más de 60 meses del diagnóstico del SMDbR, cuya tasa de mortalidad cardiovascular es similar a la secundaria a su enfermedad, podría ser el grupo de pacientes más beneficiado de una valoración cardíaca⁵⁹.

De esta forma, en consecuencia de nuestros resultados, se ha establecido un protocolo para la valoración y seguimiento de los pacientes con SMDbR bajo soporte transfusional crónico en la consulta de cardio-hematología del CAUSA (figura 31). La valoración propuesta incluye examen clínico y pruebas complementarias analíticas con biomarcadores cardíacos (NT-proBNP, TnTUS), ECG y de imagen (ecocardiografía transtorácica y RMc incluyendo técnicas de caracterización tisular con T2*, T1 y análisis de deformación miocárdica por FT).

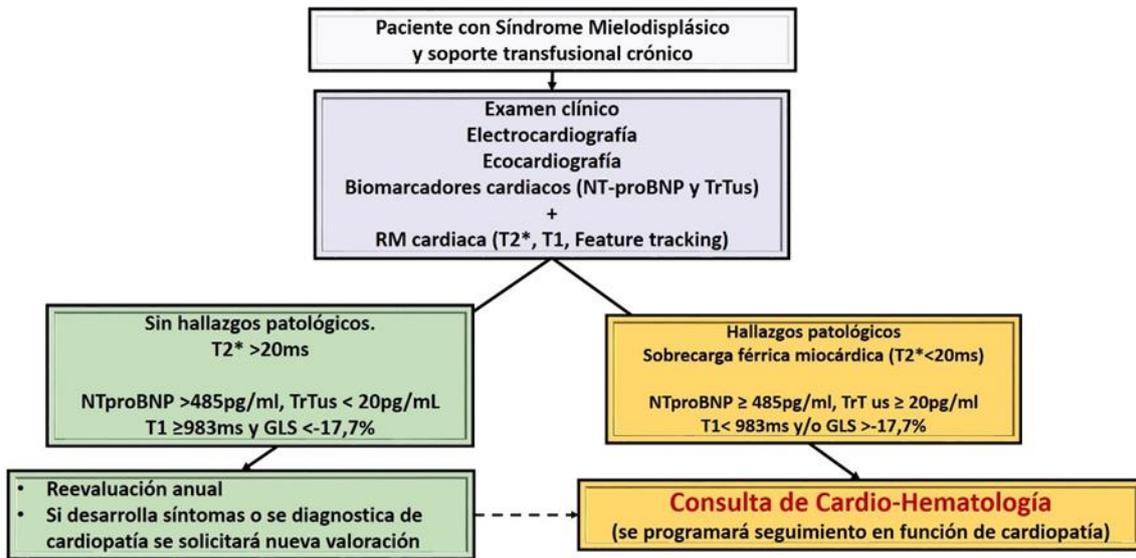


Figura 31. Protocolo de monitorización cardíaca en pacientes con síndrome mielodisplásico en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Figura 31 refleja el protocolo de monitorización cardíaca a estos pacientes en nuestro centro hospitalario (Complejo Universitario de Salamanca). Todo enfermo diagnosticado de un Síndrome mielodisplásico bajo soporte transfusional crónico es evaluado clínicamente y se le realiza un electrocardiograma, una ecocardiografía, una analítica que incluya biomarcadores (NT-proBNP, TnTUS) y un estudio con resonancia magnética cardíaca. En el caso de que el paciente tenga antecedentes cardiológicos o que se obtengan hallazgos patológicos en las pruebas es derivado a la consulta específica de Cardio-Hematología en donde se programa el seguimiento cardiológico del paciente de forma individualizada. Si el estudio cardiológico es normal, el paciente será reevaluado anualmente, derivándose a la consulta de Cardio-Hematología siempre que se obtengan resultados patológicos o el paciente desarrolle síntomas que sugieran etiología cardíaca.

Abreviaturas: FT: *feature tracking*, GLS: *Global strain longitudinal*, NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal, TnTUS: troponina T ultrasensible.

El análisis de NT-ProBNP podría ser un punto de partida excelente debido al importante valor pronóstico demostrado, y aquellos pacientes con un valor superior a 486 pg/ml requerirían una valoración cardiológica de forma indispensable, así como probablemente una intervención en su tratamiento cardiovascular. Mediante la elevación de la TnTUS se identificarían pacientes con daño miocárdico, que presentan mayor riesgo de eventos cardiovasculares y/o fallecimiento por cualquier causa.

El ecocardiograma permite detectar una alta prevalencia de alteraciones morfológicas y funcionales. Es la técnica de elección para diagnosticar disfunción diastólica, hallazgo relevante en pacientes con IC con FEVI preservada, así como para el diagnóstico de valvulopatías. Su amplia disponibilidad e inocuidad, unida a la alta prevalencia de alteraciones en la población con SMDbR, hacen de ella una herramienta probablemente muy rentable en esta población. Permitiría detectar las consecuencias de la sobrecarga férrica miocárdica (disfunción diastólica y sistólica, y dilatación e hipertrofia ventricular), el remodelado secundario al síndrome anémico, así como la orientación a

distintas etiologías de cardiopatía frecuentes en esta población (isquémica y valvular). El análisis de deformación miocárdica por 2DST en los pacientes con ventana acústica óptima ayudaría a la detección de disfunción sistólica subclínica en estos pacientes. Sin embargo, no es suficiente para el diagnóstico de la sobrecarga férrica miocárdica, por lo que podría ser una técnica complementaria a la RMc en estos pacientes.

La RMc con caracterización tisular es la única técnica no invasiva que permite el diagnóstico de miocardiopatía por sobrecarga férrica. Por otra parte, esta técnica es más sensible para la detección de dilatación y disfunción biventricular que la ecocardiografía. La RMc sistemática en pacientes con SMD sólo se recomienda en pacientes con muy alto riesgo de sobrecarga férrica. Posiblemente porque la afectación hepática es más frecuente que la cardíaca, el uso de RM hepática en la monitorización del nivel de sobrecarga férrica de los pacientes con SMD está estandarizado, a diferencia de la RMc². Sin embargo, dado que la presencia de sobrecarga férrica miocárdica no es despreciable en estos pacientes (casi un 10% la presentan en este estudio), debería ser estandarizada al que igual que ocurre en la TM. En el momento actual no se establece su realización sistemática en las guías de práctica clínica seguramente porque la edad avanzada de estos pacientes plantea dudas en el beneficio pronóstico de realizarla. Aun así, la identificación de siderosis cardíaca y la instauración de tratamiento con quelantes del hierro mejora la supervivencia de pacientes con SMD en estudios retrospectivos, prospectivos y metaanálisis^{37,38,39,40,41,42}, y se encuentra pendiente de confirmación mediante el ensayo clínico aleatorizado TELESTO. Este estudio nos aportará evidencia más sólida respecto al beneficio pronóstico de los quelantes de hierro en esta población, pero en la actualidad parece razonable plantear la realización de RMc sistemática con T2* para identificar sobrecarga férrica miocárdica. Algunos autores proponen su realización a intervalos de 6, 12 o 24 meses según el riesgo de cardiopatía²²³. De hecho, dada la mayor disponibilidad de esta técnica en la actualidad, ya se ha propuesto el análisis sistemático del T2* por RM hepática y cardíaca añadido a los parámetros analíticos de sobrecarga férrica⁴³. La posibilidad de estudiar ambos órganos (hígado y corazón) en una sólo adquisición de de RM, al igual que se ha realizado en el presente estudio, facilita la monitorización de la sobrecarga férrica a diferentes niveles evitando la realización de diferentes pruebas. Ante los resultados de este estudio, un enfoque multiparamétrico mediante el estudio de RMc podría aportar información relevante asociada al T2*: la adición de T1 *mapping* al estudio apoyaría el diagnóstico de siderosis cardíaca, podría detectarla de forma más precoz, y añadiría información pronóstica, el aumento del VEC identificaría pacientes con posible fibrosis difusa, y la afectación de los parámetros de deformación miocárdica mostraría pacientes con disfunción sistólica subclínica cuyo pronóstico es peor.

Por tanto, una valoración cardiológica sistemática en los pacientes con SMDbR bajo ST, permitiría el diagnóstico e instauración de tratamiento específico en aquellos pacientes con cardiopatía de cualquier causa, y en concreto la realización de RMc sistemática posibilitaría el diagnóstico de miocardiopatía por sobrecarga férrica en fases precoces, influyendo todo ello, muy probablemente, en una mejora pronóstica de estos pacientes.

7-LIMITACIONES

El presente estudio muestra las siguientes limitaciones:

1. El pequeño tamaño muestral podría afectar a la potencia estadística de los hallazgos del estudio. Sin embargo, en el entorno del SMDbR se trata de uno de los estudios observacionales con mayor tamaño muestral. Es necesaria la validación de estos resultados en un número más amplio de pacientes.
2. El seguimiento a corto plazo podría limitar la presencia de eventos cardiovasculares y/o fallecimiento por cualquier causa durante el mismo.
3. La ausencia de disponibilidad del valor de TnTUS en todos los pacientes ha limitado la inclusión de esta variable en el análisis multivariante. Por ello, aunque es muy probable su alto valor pronóstico en la población de pacientes con SMDbR como reflejan los resultados del análisis univariado, no se ha podido probar su papel como predictor independiente de eventos adversos en esta población.
4. El estudio no ha sido contrastado con hallazgos histológicos que confirmen que los valores patológicos de T1 y T2 se corresponden con sobrecarga férrica. Sería necesario un análisis mediante histología que confirme de forma definitiva esta hipótesis, así como estudiar en profundidad el mecanismo por el cual el VEC se encuentra aumentado en un alto porcentaje de pacientes, idealmente contrastado con hallazgos histológicos.
5. El análisis de caracterización tisular y de deformación miocárdica por RMc fue realizado por un cardiólogo especialista en imagen cardiaca avanzada. El hecho de no haber realizado el análisis por varios operadores no ha permitido calcular la variabilidad interobservador de las medidas de T2*, T2*, T1, GLS, GRS y GCS, y con ello, la reproducibilidad de las mismas.
6. El seguimiento en un corto espacio de tiempo y sin la repetición de la RMc puede que no haya permitido confirmar que la afectación del T1 y T2 *mapping* en los pacientes bajo soporte transfusional precede a la afectación de T2*. Un seguimiento más prolongado podría permitir esta confirmación, dado que el depósito de hierro que conduce a la miocardiopatía suele producirse a lo largo de muchos años. La realización periódica de RMc en estos pacientes habría permitido confirmar esta hipótesis.
7. En nuestro estudio no se realizó la determinación de LPI. Aunque no se relaciona con la sobrecarga férrica miocárdica, este marcador sérico refleja el estado de sobrecarga férrica general y aporta información sobre la toxicidad celular del hierro³¹, más allá del trastorno que supone el mero depósito. El disponer de este parámetro habría aportado información adicional probablemente relevante respecto a su relación con los parámetros de imagen estudiados en el presente estudio.
8. La modificación de los quelantes de hierro y tratamiento cardiovascular de los pacientes según los hallazgos de las pruebas cardiológicas realizadas se han realizado según criterio clínico, sin protocolización. La estandarización del tratamiento según los hallazgos podría aportar información complementaria respecto a la utilidad de las pruebas de imagen en el curso de los resultados clínicos. En el futuro, es necesario determinar si la valoración cardiológica

sistemática en pacientes con SMDbR e instauración de tratamiento cardiovascular específico cuando proceda influye en el pronóstico cardiovascular y vital. Como línea de investigación futura, sería necesario establecer si la afectación del T1 y/o T2 sin presentar un $T2^* < 20$ ms es suficiente para determinar el inicio u optimización del tratamiento quelante del hierro mediante estudios aleatorizados. Por último, sería necesario analizar si el estudio cardiológico completo en estos pacientes es coste-efectivo.

8- CONCLUSIONES

1. La prevalencia de cardiopatía en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo es muy elevada (48%) y no sólo es debida al depósito férrico miocárdico, sino que frecuentemente se vinculan otras etiologías, como la isquémica, valvular o arrítmica. Uno de cada cinco enfermos sufre insuficiencia cardíaca que, en la mayoría de los casos, no está diagnosticada previamente.

2. El ecocardiograma transtorácico en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo no permite el diagnóstico de depósito férrico miocárdico y los hallazgos ecocardiográficos no se correlacionan con parámetros relacionados con la sobrecarga férrica (carga transfusional, ferritina, T2*) ni predicen la aparición de eventos cardiovasculares o fallecimiento. Permite la detección de cardiopatía estructural en un amplio número de pacientes y es la técnica más útil para el diagnóstico de disfunción diastólica y la caracterización de valvulopatía.

3. La resonancia magnética cardíaca objetiva hallazgos patológicos en la mitad de los pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo, porcentaje significativamente mayor que con el uso de la ecocardiografía.

4. El tiempo de relajación T2* obtenido con resonancia magnética cardíaca identifica sobrecarga férrica miocárdica en un reducido número de pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo. Los tiempos de relajación T1 y T2 se relacionan significativamente con la carga transfusional, la ferritina y el tiempo de relajación T2*. La adición de estos tiempos a la valoración gold estándar del T2* apoya el diagnóstico de miocardiopatía por sobrecarga férrica. La reducción de los tiempos de relajación T1 y T2 es más frecuente que la afectación del T2*, pudiendo representar un marcador de depósito férrico miocárdico más sensible para fases incipientes de miocardiopatía por sobrecarga férrica. Los parámetros de deformación longitudinales por *“feature tracking”* se correlacionan con parámetros de sobrecarga férrica.

5. La incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento de pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo con terapia trasfusional crónica es elevada, siendo los más frecuentes el desarrollo de insuficiencia cardíaca, seguido de arritmias y cardiopatía isquémica.

6. La mitad de los pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo tiene niveles séricos elevados de la fracción amino terminal del precursor del péptido natriurético cerebral (NT-ProBNP). Este biomarcador es significativamente mayor en los pacientes que en seguimiento fallecen o desarrollan una complicación cardiovascular. Los enfermos con un valor de NTproBNP igual o mayor a 486pg/ml presentan una mayor tasa de eventos cardiovasculares y/o fallecimiento que aquellos enfermos con valores inferiores a 486 pg/ml

7. El valor de la Troponina T ultrasensible en los sujetos con el evento combinado en el seguimiento es significativamente mayor que en aquellos enfermos que no desarrollan complicaciones. Los pacientes con una Troponina T ultra sensible igual o mayor a 20pg/ml presentan una mayor tasa de eventos cardiovasculares y/o fallecimiento que aquellos enfermos con valores inferiores a 20pg/ml.

8. Todos los pacientes con tiempos de relajación T2 estrella inferiores a 20ms fallecieron o sufrieron un evento cardiovascular. El tiempo de relajación longitudinal miocárdica, T1 nativo de los pacientes que en seguimiento fallecen o desarrollan una complicación cardiovascular es significativamente menor que en aquellos que no presentan el evento combinado. Los pacientes con un valor de T1 nativo inferior a 983ms presentan una mayor tasa de eventos cardiovasculares y/o fallecimiento que aquellos enfermos con valores iguales o superiores a 983ms.

9. Los pacientes con un análisis de deformación miocárdica longitudinal por resonancia magnética cardiaca por "*feature tracking*" igual o mayor a -17,7% presentan una mayor tasa de eventos cardiovasculares y/o fallecimiento que aquellos enfermos con valores inferiores a -17,7%.

10. Un valor de NTproBNP igual o mayor a 486pg/ml, T1 nativo inferior a 983 ms y la deformación longitudinal por resonancia magnética son predictores independientes del combinado evento cardiovascular y/o muerte por cualquiera causa en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo.

11. Las variables predictoras independientes del combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa (NT-proBNP, tiempo de relajación T1 nativo y deformación miocárdica por resonancia magnética cardiaca) junto con el tiempo de relajación T2* muestran un efecto aditivo en la predicción de eventos.

12. La valoración cardiológica sistemática incluyendo biomarcadores cardiacos y técnicas de imagen avanzada en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo permite el diagnóstico y caracterización de cardiopatía de múltiples causas, así como la instauración de tratamiento específico cardiovascular. El estudio de RMc desde un enfoque multiparamétrico que incluya T2*, así como T1 y T2 *mapping*, VEC y análisis de deformación miocárdica por *feature tracking* aporta información relevante asociada al T2* a la hora de caracterizar la miocardiopatía por sobrecarga férrica y tiene importancia pronóstica.

9- RESUMEN

Los pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo bajo soporte transfusional se encuentran en riesgo de desarrollar patología derivada de la sobrecarga férrica, incluyendo la miocardiopatía. Presentan alta incidencia de eventos cardiovasculares y la patología cardíaca es la segunda causa de fallecimiento. El diagnóstico de miocardiopatía por sobrecarga férrica se establece fundamentalmente mediante la determinación del tiempo T2* mediante RMc. El diagnóstico en etapas precoces es clave para instaurar la terapia específica mediante quelantes del hierro, pues el desarrollo de disfunción sistólica y la aparición de IC confieren un peor pronóstico y menor respuesta al tratamiento. La identificación de otros parámetros que ayuden a la detección precoz de siderosis cardíaca, así como a la estratificación de los pacientes según el riesgo de eventos cardiovasculares ayudaría a la instauración u optimización de la terapia específica con quelantes del hierro y tratamiento cardiovascular.

Con el objetivo de conocer la utilidad de técnicas de imagen avanzada mediante resonancia magnética cardíaca (T1 y T2 *mapping*, análisis de deformación miocárdica mediante FT), así como la identificación de factores pronósticos en la población de pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo, se diseñó el estudio IRON-HEART-SMD (Evaluación de la caRdiotOxicidad por depósito de hierro en pacieNtes HEmAtológicos con síndRome mielodisplásico de bajo grado: uso de nuevas Técnicas de imagen). Este estudio observacional y prospectivo en 36 pacientes con SMDbR en tratamiento con ST incluyó una valoración cardiológica clínica, analítica, mediante ECG, ecocardiograma y RMc con técnicas avanzadas de caracterización tisular y deformación miocárdica.

La valoración cardiológica sistemática incluyendo técnicas de imagen avanzada en pacientes con SMDbR mostró una alta prevalencia de FRCV (90,9% presentaba al menos un FRCV además de la edad avanzada) y de cardiopatía estructural (48% presentaba alguna alteración) de diferente etiología, incluyendo la miocardiopatía por sobrecarga férrica determinada por $T2^* < 20$ ms en un 9,3% de pacientes bajo ST, 22,3% cardiopatía isquémica, 33,3% cardiopatía valvular. La prevalencia de IC fue alta (20,3%), en la mayoría de los casos previamente no diagnosticada. La incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento fue alta (27,8%).

El biomarcador cardíaco NT-ProBNP mostró valor pronóstico independiente en la aparición de eventos cardiovasculares y/o mortalidad por cualquier causa, siendo el valor de corte 486 pg/ml el más sensible (90%) y específico (78%) y con mejor AUC (0,876). La elevación de TnTUS se relacionó con el desarrollo del evento combinado, estableciendo el punto de corte en 20 pg/ml, el cual muestra una sensibilidad del 78% y especificidad del 88% (AUC=0,826).

El análisis de la caracterización tisular miocárdica con T1 y T2 *mapping* en pacientes con SMDbR bajo ST se relacionó significativamente con la carga transfusional y con el valor de T2*. La disminución patológica de los tiempos T1 y T2 (15,2 y 18,2% respectivamente) fue más frecuente que el T2* (9,3%), por lo que podrían reflejar una situación de sobrecarga férrica miocárdica incipiente. El VEC se encontró aumentado en un porcentaje relevante de pacientes (45%), pudiendo relacionarse con fibrosis miocárdica difusa. El T1 nativo además presenta valor pronóstico independiente en la aparición de eventos cardiovasculares y/o mortalidad por cualquier causa.

El análisis de deformación miocárdica mediante FT permite la detección de disfunción sistólica subclínica en un porcentaje relevante de pacientes con SMDbR (GLS-VI y GCS-VI patológico en 30,3% y 45,5% de los pacientes respectivamente). Los parámetros de deformación longitudinal (GLS-VI y GLS-VD) se relacionan con parámetros de sobrecarga férrica. Además, el GLS-VI muestra valor pronóstico independiente en el desarrollo de eventos cardiovasculares y/o mortalidad por cualquier causa, con un valor de corte de -17,7%.

El tiempo de relajación T2* <20 ms, unido a las variables predictoras del combinado evento cardiovascular y/o fallecimiento por cualquier causa (T1 nativo <983 ms, deformación longitudinal por resonancia magnética \geq -17,7% y NT-proBNP \geq 486 pg/ml), muestran un efecto aditivo en la predicción de eventos. De esta forma, en el seguimiento, el evento combinado se produjo más frecuentemente y de forma más precoz en aquellos pacientes que presentaban 3-4 puntos positivos frente a los que tenían 1-2 puntos positivos o 0 puntos (100% vs. 38.9% vs. 0% respectivamente).

En consecuencia, la valoración cardiológica sistemática añadiendo biomarcadores y técnicas de imagen cardíaca permite detectar alta prevalencia de cardiopatía estructural en pacientes con SMDbR. La adición del biomarcador NT-ProBNP y de técnicas avanzadas de caracterización tisular (T1 y T2 *mapping*) y deformación miocárdica (FT) por RMc permite una mejor caracterización la cardiopatía, añadiendo valor pronóstico cardiovascular y vital, y por tanto, podría ayudar en la optimización del tratamiento cardiovascular y quelante del hierro en su caso.

10- ANEXO

Anexo 1. Cuestionario «Minnesota Living With Heart Failure»

Nombre del paciente:

HC:

visita:

Fecha:

Las siguientes preguntas se refieren a la manera en que la insuficiencia cardiaca (problema del corazón) ha afectado a su vida durante el último mes. A continuación se describen diferentes maneras en que la insuficiencia cardiaca afecta a algunas personas. Si está seguro de que alguna pregunta no corresponde a su situación o bien no está relacionada con la insuficiencia cardiaca, rodee en 0 con un círculo (No) y pase a la siguiente pregunta. Si alguna de las siguientes situaciones si que le ha ocurrido, rodee con un círculo el número que mejor indique el qué medida le ha impedido la insuficiencia cardiaca vivir como a usted le hubiera gustado (del 1 – muy poco - al 5 – muchísimo -)

¿Le ha impedido la insuficiencia cardiaca vivir como usted hubiera deseado durante el último mes porque:

	No	Muy poco			muchísimo	
	0	1	2	3	4	5
1.- le ha provocado hinchazón de tobillos, piernas, etc?	0	1	2	3	4	5
2.- le ha obligado a sentarse o tumbarse a descansar durante el día?	0	1	2	3	4	5
3.- le ha costado caminar o subir escaleras?	0	1	2	3	4	5
4.- le ha costado hacer el trabajo de la casa o del jardín?	0	1	2	3	4	5
5.- le ha sido difícil ir a lugares alejados de su casa?	0	1	2	3	4	5
6.- le ha costado dormir bien por la noche?	0	1	2	3	4	5
7.- le ha costado relacionarse o hacer cosas con su familia o amigos?	0	1	2	3	4	5
8.- le ha sido difícil ejercer su profesión?	0	1	2	3	4	5
9.- le ha costado realizar sus pasatiempos, deportes o aficiones?	0	1	2	3	4	5
10.- le ha costado realizar su actividad sexual?	0	1	2	3	4	5
11.- le ha obligado a comer menos de las cosas que le gustan?	0	1	2	3	4	5
12.- le ha provocado que le falta el aire al respirar?	0	1	2	3	4	5
13.- le ha hecho sentirse cansado, fatigado o con poca energía?	0	1	2	3	4	5
14.- le ha obligado a ingresar en el hospital?	0	1	2	3	4	5
15.- le ha ocasionado gastos adicionales por su enfermedad?	0	1	2	3	4	5
16.- los medicamentos le han causado algún efecto secundario?	0	1	2	3	4	5
17.- le he hecho sentirse una carga para su familia y amigos?	0	1	2	3	4	5
18.- le ha hecho sentir que perdía el control sobre su vida?	0	1	2	3	4	5
19.- le ha hecho sentirse preocupado?	0	1	2	3	4	5
20.- le ha costado concentrarse o acordarse de las cosas?	0	1	2	3	4	5
21.- le ha hecho sentirse deprimido?	0	1	2	3	4	5

TOTAL:

ESC congress 2018, Munich

ABS-P4684. Póster. European Society of Cardiology Congress 2018

Myocardial deformation with cardiac magnetic resonance imaging feature tracking analysis in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome.

Marta Alonso Fernández de Gatta; Ana Martín García; María Díez Campelo; Agustín Carlos Martín García; Elena Díez Peláez; Félix López Cadenas; Tamara Jiménez Solas; Pedro Luis Sánchez Fernández.

Referencia: European Heart Journal. 39 - Issue suppl_1, pp. ehy563.P4684.

<<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy563.P4684>>.

Deformation imaging / Late gadolinium enhancement and viability 971

Conclusions: This is the first study to report FT-CMR RV strain. We found that baseline RV strain was most impaired in high-RCA compared to CTO-RCA patients and controls. Furthermore, RV strain significantly improved from baseline to follow-up. However, PCI/CTO of the RCA did not improve RV strain recovery.

P4684 Myocardial deformation with cardiac magnetic resonance imaging feature tracking analysis in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome
M. Alonso Fernández de Gatta¹, A. Martín García¹, M. Díez-Campelo², A. C. Martín-Campos¹, E. Díez-Peláez¹, F. López-Cadenas¹, T. Jiménez Solas¹, P. L. Sánchez¹, ¹Hospital Universitario de Salamanca-BEAL-GIBERCOV, Cardiology Department, Salamanca, Spain; ²Hospital Clínico Universitario Hematology Department, Salamanca, Spain. On behalf of IRON-HEART-SMD

Introduction: Myocardial deformation with cardiac magnetic resonance imaging feature tracking analysis (FT-CMR) is a novel non-invasive method to assess myocardial deformation. Myocardial deformation is a key feature of myocardial dysfunction. Myocardial deformation is a key feature of myocardial dysfunction. Myocardial deformation is a key feature of myocardial dysfunction.

Methods: Observational prospective study in low-risk MDS with TS. They were studied with CMR including global longitudinal strain (GLS) using the Qlab FT package.

Results: 30 p with low risk MDS were recruited from 2016 to 2017. Baseline MDS (n=30) was pathological (-19.3%) in 30/30. MDS FT correlated significantly with a higher LVEF (0.48, p<0.05), lower LVEF (0.70, p<0.001), lower global T2* (0.4, p<0.025) and higher myocardial T1 time (0.35, p<0.031) and higher NT-proBNP value (0.5, p<0.05). After a median follow-up of 2.2 years (IQR 0.9-3.9), 9 (30%) transfused p died or suffered a cardiovascular event. MDS FT was significantly correlated with a higher incidence of cardiovascular events or death (p<0.047). The ROC analysis revealed that a MDS-FT cut-off value of -17.7 had a sensitivity of 63% and a specificity of 81% for predicting all-cause death or cardiovascular event (AUC=0.68) (Figure).

Conclusion: CMR-FT in p with low risk MDS is associated to MDS, could identify p with impaired systolic dysfunction and might have an additional prognostic value.

Abstract
Prognostic implications of aortic mechanics in ventricular tachycardia syndrome: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging
S.J. Bakker¹, T. Stormshar¹, T. Lange¹, A. Chiriac¹, J. Unig¹, J.T. Kawada¹, B. Goren¹, G. Sapan¹, A. Vasa¹, J. Lodi¹, G. Haas¹, H. Thiele¹, I. Eitel¹, A. Schuster¹, ¹Georg-August-University, Department of Cardiology and Pneumology, Göttingen, Germany; ²Medical University, Medical Clinic II (Cardiology/Intensive Care Medicine), Ljubljana, Slovenia; ³Imperial College London, Division of Imaging Science and Biomedical Engineering, London, United Kingdom; ⁴University Medical Center Göttingen, Institute for Diagnostic and Interventional Radiology, Göttingen, Germany; ⁵Charité - Campus Benjamin Franklin, Department of Cardiology and Pneumology, Berlin, Germany; ⁶Heart Center of Leipzig, Leipzig, Germany

Objectives: The exact pathophysiology of Tachycardia Syndrome (TTS) remains not fully understood with most studies focusing on ventricular pathology. Since atrial involvement may have a significant role, we assessed the diagnostic and prognostic potential of atrial cardiovascular magnetic resonance feature tracking (CMR-FT) in TTS.

Methods: The multicenter study enrolled 152 TTS patients who underwent CMR on average within 3 days after hospitalisation. Reservoir (total strain ϵ) and peak positive strain rate (SR) (SR), contour (passive strain ϵ) and peak early negative SR) and booster pump function (active strain ϵ) and peak late negative SR) were assessed in a core-laboratory. Results were compared to 21 control patients with normal biventricular function. Twenty patients underwent follow-up CMR (median 3.5 months, IQR 3-6). All patients were approached for general follow-up.

Results: Left (LA) but not right (RA) atrial reservoir and contour function were impaired during the acute phase (vs p<0.04, vs p<0.001) and SR (p<0.04 vs controls) and recovered until follow-up (vs p<0.001, SR p<0.04, vs p<0.001, SR p<0.04). Left and right atrial booster pump function were increased in the acute setting (LA vs p<0.045, SR p<0.002 and RA vs p<0.004, SR p<0.002 vs controls). LA- and RA-predicted maximum (p<0.01, 0.01) and (p<0.001) respectively of established cardiovascular risk factors (p<0.018, multivariate analysis) including LVEF (AUC 0.71, 95% CI 0.55 to 0.86, p<0.048).

Conclusion: TTS pathophysiology comprises transient impairments in left atrial reservoir and contour functions and enhanced in-atrial active booster pump functions. Atrial CMR-FT is a superior marker of adverse events over and above established parameters such as LVEF and atrial volume.

Funding Acknowledgements: German Center for Cardiovascular Research (DZHK)

LATE GADOLINIUM ENHANCEMENT AND VIABILITY

Abstract
Discrimination of fibrotic myocardium from healthy myocardium in patients with aortic stenosis: a radiomics approach with machine learning models
K.R. Siegemund¹, M. Zscho¹, T. Cornille¹, M.R. Dweck¹, R.J. Everett¹, T. Thoenen¹, A. Shiban¹, G. Camargo¹, A. Van Der Krieken¹, S. Nordstede¹, F. Van Der Walgen¹, H. Achen¹, T. Lehner¹, J.W.H. Verjans¹, ¹University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; ²University Medical Center Utrecht, Image Science Institute, Utrecht, Netherlands; ³Dana-Farber Cancer Institute, Department of Radiation Oncology, Boston, United States of America; ⁴University of Colorado, Department of Cardiovascular Science, Edinburgh, United Kingdom; ⁵University College London, Institute of Cardiovascular Science, London, United Kingdom; ⁶Australian Institute for Machine Learning, Adelaide, Australia; ⁷South Australian Health and Medical Research Institute, Adelaide, Australia; ⁸University of Twente, Robotics and Mechatronics, Enschede, Netherlands

Introduction: Cardiac fibrosis, as assessed by late gadolinium enhancement on cardiac MRI images, is currently not estimated or quantified in MRI studies as a truly objective measure. Radiomics strategies that enable advanced quantitative characterization of a tissue of interest using medical images from existing datasets have recently gained interest throughout the medical imaging field.

Purpose: To perform a quantitative assessment of the myocardium for automated identification of fibrosis in the myocardium using late gadolinium enhancement images in a heterogeneous group of patients with aortic stenosis compared to controls.

Methods: 146 subjects (average age: 65.3, 70% male) were included in this analysis. Cardiac CT (CT) had late gadolinium enhancement on cardiac MRI (CMR). The myocardium was manually segmented from the CMR images. This segmentation was used for radiomic feature extraction and calculation of case-specific features, related to myocardial thickness. Univariate analysis was done with the area under the curve (AUC). Feature selection was done with mRMR feature selection, before multivariate analysis with random forest (RF), linear support vector machine (SVM) and a regularized linear model (GLM). A temporal validation was done that included 145 subjects (75%) for training and 47 subjects for testing. Clinical features were implemented in a separate clinical model. These features include peak aortic jet velocity, high-sensitivity Troponin-I, ECG-strain, age and gender. An external validation was done with a second dataset (n=101, average age: 70.2, 50% male), and did not include the clinical model.

Congreso SEC 2018, Sevilla.

ABS-6028-66. Póster. Congreso Sociedad Española de Cardiología: El congreso de las enfermedades cardiovasculares 2018.

Valor pronóstico de los parámetros de deformación miocárdica con feature tracking en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo en soporte transfusional.

Marta Alonso Fernández de Gatta; Ana Martín García; María Díez Campelo; Agustín Carlos Martín García; Elena Díez Peláez; Javier Jiménez Candil; Víctor Vallejo García; Félix López Cadenas; Jendri Manuel Pérez Perozo; Tamara Jiménez Solas; Pedro Luis Sánchez Fernández.

Referencia: Rev Esp Cardiol. 2018;71(Supl 1):1019.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

6028-366 - VALOR PRONÓSTICO DE LOS PARÁMETROS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA CON FEATURE TRACKING EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO EN SOPORTE TRANSFUSIONAL

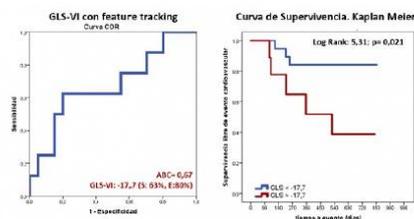
Marta Alonso Fernández de Gatta^a, Ana Martín García^a, María Díez Campelo^a, Agustín Carlos Martín García^a, Elena Díaz Peláez^a, Javier Jiménez Candiá^a, Víctor Vallejo García^a, Félix López Cadenas^a, Jendri Manuel Pérez Parozó^a, Tamara Jiménez Solas^a y Pedro Luis Sánchez Fernández^a, del ^aServicio de Cardiología, Complejo Universitario de Salamanca, IBSAL, CIBER-CV, Salamanca y ^bServicio de Hematología, Complejo Universitario de Salamanca, Salamanca.

Resumen

Introducción y objetivos: La miocardiopatía por sobrecarga férrica es una patología frecuente en pacientes bajo soporte transfusional crónico. El *strain* miocárdico cuantificado en ecocardiografía mediante *speckle-tracking* detecta precozmente la disfunción sistólica y se relaciona con siderosis cardiaca detectada por T2* en anemias hereditarias. Se desconoce la utilidad de otras técnicas de análisis de deformación miocárdica como el *feature tracking* (FT) con resonancia magnética cardiaca (RMc) en estos y en otras enfermedades que requieren transfusiones crónicas, como el caso del síndrome mielodisplásico de bajo riesgo (SMDbR), así como su valor pronóstico. Nuestro objetivo fue analizar la utilidad del *strain* miocárdico mediante FT en p con SMDbR.

Métodos: Estudio observacional prospectivo que incluyó consecutivamente 36 pacientes con SMDbR en un hospital de referencia (tabla 1.1). Se les realizó una RMc que incluyó *strain* longitudinal global (GLS) de ambos ventrículos (GLS-VI y GLS-VD). GLS fue dicotomizado en función del punto de corte óptimo según curva ROC.

Resultados: La RMc detectó siderosis cardiaca (T2* < 20 ms) en 3 pacientes trasfundidos (9,3%), alta prevalencia de cardiopatía estructural (48%) (tabla 1.2) con un 18% de disfunción sistólica. El valor de GLS-VI se correlacionó de forma significativa con mayor VTSVI (0,48, p < 0,05), menor FEVI (-0,70, p < 0,001), menor T2*septal (-0,41, p = 0,028), T1 nativo (-0,39, p = 0,031) y mayor proBNP (0,5, p < 0,05). GLS-VD se correlacionó significativamente con el tiempo de evolución (0,422, p = 0,016) y T2* septal (-0,45, p = 0,009). Tras una mediana de seguimiento de 2,2 años, 9 (29%) de los pacientes trasfundidos presentaron un evento cardiovascular o fallecieron; el GLS-VI fue significativamente inferior en estos p. (-17,7 ± 5,5 frente a -21,7 ± 4,2; p = 0,047). Los pacientes con GLS superior a -17,7% sufrieron más eventos (56 frente a 16%; p = 0,012, test de los rangos logarítmicos) (figura).



1. Curva ROC para eventos cardiovasculares y muerte por cualquier causa del *strain* longitudinal global por feature-tracking. B. Curva supervivencia. Análisis de Kaplan Meier.

Características basales y hallazgos de la RMc

1.1 Características basales

Edad (media, DE)	76 ± 10
Varón (n, %)	19 (57%)
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo	8 (22,2%)
Anemia refractaria con exceso de blastos	3 (8,3%)
SMD (n, %)	2 (5,6%)
Citopenia refractaria con displasia unilíneaje	2 (5,6%)
Citopenia refractaria con displasia multilineaje	20 (55,6%)
SMD delección 5q	3 (8,3%)
CH recibidos (media, DE)	85 ± 87
Nunca transfundido (n, DE)	6 (16,7%)
Quelante del hierro (n, %)	20 (55,5%)
≥1 FRCV (n, %)	30 (90,9%)

1.2 Hallazgos resonancia magnética cardiaca (N = 33)

VTDVI (ml)	151 ± 47
VTSVI (ml)	56 ± 34
Masa VI (g)	123 ± 34
FEVI (%)	64,6 ± 10,7
FEVD (%)	65,5 ± 6,6
Tiempo T2* (ms)	32,8 ± 8,8
Tiempo T2* < 20 ms (n, DE)	3 (9,3%)
ANÁLISIS FEATURE TRACKING	
GLS VI (%)	-21,5 ± 4,6
GLS VD (%)	-28,3 ± 5,3

Cardiopatía previa (n, %)	12 (36,3%)	Strain patológico (FT)	
		GLS VI > -19,3% (n,%)	10 (30,3%)
		GLS VD > -20,2 (n,%)	2 (6,1%)

FT: *feature tracking*; GLS: *strain* longitudinal global; SMD: síndrome mielodisplásico; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho.

Conclusiones: El *strain* miocárdico mediante FT con RMc en p con SMDbR se relaciona con la sobrecarga férrica miocárdica, podría identificar p. con disfunción sistólica incipiente y tener un valor pronóstico adicional.

0300-8932 © 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

Congreso SEC 2018, Sevilla.

ABS-7005-9. Póster comentado (póster-hub). Congreso Sociedad Española de Cardiología: El congreso de las enfermedades cardiovasculares 2018.

Alto riesgo cardiovascular en el Síndrome mielodisplásico de bajo riesgo. Factores predictores.

Ana Martín García; Marta Alonso Fernández de Gatta; María Díez Campelo; Agustín Carlos Martín García; Elena Díaz Peláez; Javier Jiménez Candil; Félix López Cadenas; Víctor Vallejo García; Tamara Jiménez Solas; Jendri Manuel Pérez Perozo; Pedro Luis Sánchez Fernández.

Referencia: Rev Esp Cardiol. 2018;71(Supl 1):413.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

7005-9 - ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO. FACTORES PREDICTORES

Ana Martín García¹, Marta Alonso-Fernández de Gatta¹, María Díez-Campelo², Agustín Carlos Martín García¹, Elena Díaz Peláez³, Javier Jiménez Candil⁴, Félix López Cadenas⁵, Víctor Vallejo García⁶, Tamara Jiménez Solas⁷, Jendri Manuel Pérez Perozo⁸ y Pedro Luis Sánchez Fernández⁹, del ¹Servicio de Cardiología, Complejo Universitario de Salamanca. ²IBSAL. ³CIBER-CV, Salamanca y ⁴Servicio de Hematología, Complejo Universitario de Salamanca, Salamanca.

Resumen

Introducción y objetivos: La enfermedad cardiovascular es causa prevalente de morbimortalidad en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo (SMbR) bajo soporte trasfusional (ST). La identificación de los pacientes de alto riesgo y el inicio de tratamiento precoz podrían mejorar su pronóstico cardiovascular. Sin embargo, en la actualidad, se desconocen factores predictores pronósticos y la monitorización cardíaca de estos pacientes no está suficientemente protocolizada. **Objetivos:** 1) Analizar la mortalidad y el pronóstico cardiovascular del SMbR en un hospital de referencia. 2) Identificar los factores predictores de eventos cardiovasculares o muerte en p. con SMbR.

Métodos: Estudio observacional prospectivo que incluyó consecutivamente 36 pacientes con SMDbR, 29 (81%) bajo ST. Fueron valorados clínicamente en la consulta de Cardio-Hematología (tabla) con ECG, análisis sanguíneo y resonancia magnética cardíaca (RMC) con técnicas paramétricas (92%p) y seguidos durante una mediana de 2,2 años. Se definió evento cardiovascular al combinado de insuficiencia cardíaca, arritmia o cardiopatía isquémica. Se realizó un análisis multivariante para el evento combinado (fallecimiento o evento cardiovascular) en los pacientes trasfundidos, incluyendo: edad, FRCV, analítica (hemograma, ferritina, NT-proBNP y troponina us) y hallazgos de RMc (FEVI, T2*, T1 nativo).

Resultados: El 31% de los pacientes fallecieron o sufrieron un evento cardiovascular (4 pacientes (13,8%) fallecieron, 5 (17,2%) insuficiencia cardíaca y 4 pacientes (13,8%) arritmias). Estos pacientes tenían valores significativamente más elevados de NTproBNP (1.760 ± 1.661 frente a 410 ± 383, p = 0,001), troponina (28 ± 15 frente a 13 ± 9, p = 0,002) y T1 nativo inferiores (942 ms ± 136 frente a 1013 ± 48, p = 0,038). Los pacientes con T* < 20 ms, sufrieron más eventos (100 frente a 20%, p = 0,004). En el análisis de regresión logística (tabla), el NTproBNP (OR = 13,65; p < 0,01), la troponina us > 20 ng/ml (OR = 8,7; p < 0,001), el tiempo T1 nativo (OR = 5,3; p = 0,021) y T2* < 20 ms (OR = 8,7; p < 0,001) se mantuvieron como predictores independientes de fallecimiento o evento cardiovascular.

Características basales y hallazgos analíticos/RMc de los pacientes trasfundidos (N: 29). Análisis multivariante (mortalidad y eventos cardíacos)

Características basales	Hallazgos analíticos y de resonancia magnética cardíaca	Análisis multivariante Mortalidad y eventos cardiovasculares			
Edad (media, DE)	76 ± 9,8	VTDVI (ml)	154 ± 48	OR	p
Edad (> 75 años)	21 (72,4%)				
Varón (n, %)	17 (58%)	VTSVI (ml)	55,9 ± 35	Ausencia de FRCV	0,031 0,86
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo	7 (24%)	Masa VI (g)	124 ± 35	Edad ≥ 75 años	1,05 0,3
Anemia refractaria con exceso de blastos	1 (3,4%)	FEVI (%)	64 ± 11	Ferritina (ng/ml)	0,137 0,711
SMD (n, %)					
Citopenia refractaria con displasia unilínea	2 (6,8%)				
Citopenia refractaria con displasia multilineal	18 (62%)	FEVD (%)	65 ± 6	Troponina us ≥ 20 ng/ml	8,7 < 0,01
SMD deleción 5q	2 (6,8%)				
CH recibidos (media, DE)	85 ± 87	Tiempo T2* (ms)	31,7 ± 8,8	NT-proBNP ≥ 800 pg/ml	13,65 < 0,01
Mediana [RIC]	47[143]	Tiempo T2* < 20 ms (n, %)	3 (9,3%)		
Quelante del hierro (n, %)	14 (48%)	Tiempo T1 nativo (ms)	990 ± 89	AST	0,302 0,582
≥1 FRCV (n, %)	24 (83%)	Hb (g/dl)	8,9 ± 1,7	FEVI (%)	0,255 0,614
HTA (n, %)	16 (55%)	NTproBNP (pg/ml)	955 ± 1.212	FEVD (%)	0,5 0,48
DM (n, %)	5 (17,2%)	Troponina T us (pg/ml)	20,6 ± 14	T2* < 20 ms	8,75 < 0,01
Dislipemia (n, %)	5 (17,2%)	Ferritina (ng/ml)	1.911 ± 1.503	T1 nativo (ms)	5,33 0,021

SMD: síndrome mielodisplásico; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; CH: concentrados hematíes.

Conclusiones: 1) Los pacientes con SMbR tienen un alto riesgo cardiovascular. 2) El NTproBNP, la troponina y los tiempos de relajación T2* y T1 nativo son factores predictores independientes de mal pronóstico cardiovascular. 3) La determinación de biomarcadores y la RMc permitirían identificar a los pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse de un seguimiento cardiológico protocolizado.

ESC congress 2017, Barcelona

ABS-P2442. Póster. European Society of Cardiology Congress 2018

Assessment of iron overload and cardiac disease in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes with cardiac magnetic resonance new sequences.

Marta Alonso Fernández de Gatta; Ana Martín García; María Díez Campelo; Elena Díaz Peláez; Manuel Barreiro Pérez; Félix López Cadenas; Agustín Carlos Martín García; Javier Jiménez Candil; María Gallego Delgado; I Calvo Martín; Guillermo Macías de Plasencia; Consuelo del Cañizo Roldán; Beatriz Garde Pellejero; Pedro Luis Sánchez Fernández.

Referencia: European Heart Journal. 38 - suppl_1, pp. 2442. <ehx502.P2442, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P2442>.

Chronic heart failure (CHF) 501

P2442 | BEDSIDE
Assessment of iron overload and cardiac disease in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes with cardiac magnetic resonance new sequences
 M. Alonso Fernández de Gatta¹, A. Martín García¹, M. Díez Campelo², E. Díaz Peláez³, M. Barreiro Pérez⁴, F. López Cadenas⁵, A.C. Martín García⁶, J. Jiménez Candil⁷, M. Gallego Delgado⁸, I. Calvo Martín⁹, G. Macías de Plasencia¹⁰, B. Garde Pellejero¹¹, C. Del Cañizo Roldán¹², P.L. Sánchez¹³, ¹Hospital Universitario de Salamanca-IRISA-CIBERCV, Cardiology Department, Salamanca, Spain; ²Hospital Clínico Universitario, Hematology Department, Salamanca, Spain

Background: Iron overload cardiomyopathy (IOC) is a rare condition, although with an increasing incidence due to hemological disorders (i.e. myelodysplastic syndromes MDS) requiring repeated red blood cell (RBC) transfusions. Nowadays, the most frequent clinical presentation begins as dilated cardiomyopathy with significant restriction and arrhythmias. Even more, the heart failure is the main cause of death in patients (P) with IOC.

The timing of P in early stages of IOC is essential, as they would get benefit from a chelation therapy which may prevent and reverse the affection.

Purpose: To carry out a comprehensive cardiac assessment through the use of new cardiac imaging techniques in P with low-risk MDS under chronic transfusional support to identify myocardial iron overload (MIO) and cardiac disease.

Methods: Observational prospective study in P with low-grade MDS under treatment with RBC transfusional support. They were studied with echocardiography and cardiac magnetic resonance (CMR) with sequences recently implanted (T1 and T2 mapping) comparing with the methods of quantification of MIO validated (T2*). MIO was defined by T2* <30ms.

Results: 28 P with low-grade MDS were recruited by 2016. Most of P were elderly (65%, >50 years old), 73% had cardiovascular risk factors and 25% suffered background of heart disease.

CMR could be performed in 24 P. Echocardiography and blood analysis were performed on our population. We identified unknown left ventricular (LV) dilation and systolic dysfunction in 25% and 16.7% of P, respectively, as well as right ventricular (RV) dilation and systolic dysfunction in 25.3% and 42%. Moreover, unknown coronary artery disease was diagnosed in 2 by alterations in segmental mobility and ischemic pattern late gadolinium enhancement. 14% of P had an unknown valvular heart disease with a severity more than mild. Overall mean hemoglobin and ferritin levels were 8.1±3.3 g/L and 1019±1102ng/mL, respectively. 50% of P had elevated NT-proBNP value (>400pg/ml) and high sensitive troponin was elevated in 42%.

MIO was detected in 3 P. There was a positive correlation of T2* values with native myocardial T1 time (0.732, p<0.05) and a negative correlation with serum ferritin levels (0.57, p<0.001). Native T1 time and T2 relaxation time were significantly correlated (0.732, p<0.05).

There were significant differences in T2 and T2* relaxation times and a tendency to statistical significance in native T1 times according to the number of units of RBC received (Figure 1).

Conclusions: A comprehensive cardiac assessment with advanced imaging techniques in P with low-grade MDS allows to identify underlying not uncommon cardiac structural disease.

Furthermore, the analysis of tissue characterization (T2*, T2 and native T1 relaxation times) shows differences depending on the number of transfusions and probably could be a prognostic predictor and a marker for early chelation therapy of this population.

Acknowledgement/Funding: This work was partially funded by European FEDER funds and the Genérica Regional de Salud de Castilla y León (GRS 1203 /A /15).

Abstract P2442 - Table 1. Multivariate analysis

Group 1 (n=119)	OR (95% CI)	P-value	Group 2 (n=102)	OR (95% CI)	P-value	Group 3 (n=100)	OR (95% CI)	P-value
Invasive strategy	0.2 [0.1-0.4]	<0.001	β1 beta-blockers	0.3 [0.1-0.8]	0.003	β1 beta-blockers	0.4 [0.2-0.8]	0.005
			Invasive strategy	0.1 [0.1-0.2]	<0.001	HAACE	0.8 [0.2-0.9]	0.009
						β1 spironolone	0.1 [0.04-0.2]	0.004
						Invasive strategy	0.2 [0.1-0.3]	<0.001

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; β1, β1-blocker.

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/38/suppl_1/ehx502.P2442/4899162 by guest on 11 November 2017

Congreso SEC 2017, Madrid.

ABS-4017-7. Comunicación oral. Congreso Sociedad Española de Cardiología: El congreso de las enfermedades cardiovasculares 2017.

Utilidad de la Resonancia Magnética cardiaca con caracterización tisular sistemática en pacientes con Síndrome Mielodisplásico de bajo riesgo.

Marta Alonso Fernández de Gatta; Ana Martín García; María Díez Campelo; Manuel Barreiro Pérez; Elena Díaz Peláez; Javier Jiménez Candil; Agustín Carlos Martín García; Pedro Luis Sánchez Fernández.

Referencia: Revista Española de Cardiología. 70 - (Supl 1), pp. 518. 2017. ISSN 0300-8932

Observaciones: Beca de inscripción para Personal en Formación que la SEC otorga a los resúmenes mejor valorados para asistir a SEC 2017.

Rev Esp Cardiol. 2017;70(Supl 1):518

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

4017-7 - UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA CON CARACTERIZACIÓN TISULAR SISTEMÁTICA EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO

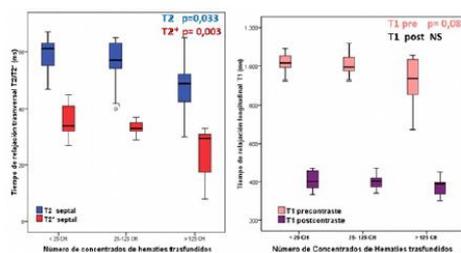
Marta Alonso Fernández de Gatta¹, Ana Martín García¹, María Díez-Campelo², Manuel Barreiro-Pérez³, Elena Díaz Peláez⁴, Javier Jiménez-Candil⁵, Agustín Carlos Martín García⁶ y Pedro L. Sánchez⁷ del ¹Servicio de Cardiología, Complejo Universitario de Salamanca, CIBERCV, IBSAL, Salamanca, y ⁷Servicio de Hematología, Complejo Universitario de Salamanca, IBSAL, Salamanca.

Resumen

Introducción y objetivos: La miocardiopatía por sobrecarga férrica es una patología rara, con incidencia creciente por enfermedades hematológicas como el síndrome mielodisplásico de bajo riesgo (SMD-bR) que requieren soporte trasfusional (ST). El inicio precoz de tratamiento con quelantes de hierro, antes del desarrollo de disfunción sistólica, permite frenar e incluso revertir la sobrecarga férrica miocárdica. A pesar de que las complicaciones cardíacas constituyen la principal causa no hematológica de muerte en el SMD y que la resonancia magnética cardiaca (RMC) permite identificar la siderosis cardiaca, esta prueba no se realiza de forma sistemática en estos pacientes. Nuestro objetivo fue realizar una valoración cardiaca exhaustiva mediante el uso de nuevas técnicas de imagen en pacientes con SMD-bR con el fin de detectar cardiopatía estructural y sobrecarga férrica miocárdica.

Métodos: Estudio observacional prospectivo en pacientes con SMD-bR, en un hospital de referencia en SMD. Se realizó una resonancia magnética cardiaca (RMC) incluyendo secuencias de caracterización tisular (mapeo T1 y T2) y se comparó con el método más utilizado de cuantificación férrica miocárdica: tiempo T2*.

Resultados: Durante el año 2016 se incluyó a 33 pacientes, la mayoría, de edad avanzada (82% \geq 65 años), alto riesgo cardiovascular (87,5% \geq 1 factor) y el 34% tenían antecedentes de cardiopatía. Se pudo realizar la RM en 29 pacientes. La tabla recoge los principales resultados de la RMC. Se detectó siderosis cardiaca ($T2^* < 20$ ms) en 3 pacientes (9,1%). Se observó una correlación positiva entre los valores de $T2^*$ y el tiempo de relajación T1 (0,764, $p < 0,01$) y una correlación negativa con los niveles de ferritina (-0,485, $p = 0,012$). Los tiempos de relajación T1 y T2 también presentaron una correlación estadísticamente significativa (0,532, $p = 0,04$). El número de CH recibidos se correlaciona significativamente con menores tiempo T2 (-0,436, $p = 0,029$), $T2^*$ (-0,67, $p < 0,005$) y T1 (-0,49, $p = 0,015$) (figura).



Análisis de los tiempos de relajación T2, T2* y T1 pre/poscontraste en relación al número de concentrados de hematies transfundidos en los pacientes.

Principales resultados del estudio con Resonancia magnética cardiaca

Resonancia magnética cardiaca (N: 29 pacientes)

Fracción de eyección VI (%)	65,1 ± 10,1
VTDVI indexado (ml/m ²)	85,7 ± 26,1
VI dilatado	8 (28,6%)
Masa VI indexada (g/m ²)	69,5 ± 16,5
Disfunción sistólica VI	5 (15%)
Disfunción sistólica de grado ligero/moderado	3 (9,1%)/2 (6,1%)
Fracción de eyección VD (%)	65,6 ± 6,3
VTDVD indexado (ml/m ²)	79 ± 19
Ventrículo derecho dilatado	9 (27,3%)
Disfunción ventricular derecha ligera	2 (6,1%)
Área auricular izquierda indexada (ml/m ²)	17,1 ± 3,9
Aorta ascendente dilatada	14 (48%)
Realce tardío subendocárdico (isquémico) no conocido previamente	2 (6,1%)
Derrame pericárdico ligero	6 (21%)
Tiempo T2 miocárdico (ms)	57 ± 7,5
Tiempo T2* septal miocárdico (ms)	32 ± 7,5
Tiempo T2* hepático (ms)	4 [9,25]
Tiempo T1 precontraste (ms)	989 ± 88
Tiempo T1 poscontraste (ms)	395 ± 47,2

VI: ventrículo izquierdo, VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, VD: ventrículo derecho; VTDVD: volumen telediastólico de ventrículo derecho.

Conclusiones: La evaluación cardiaca exhaustiva con técnicas de imagen cardiaca avanzada como RMc en P. con SMD-bR permite identificar una alta prevalencia de cardiopatía estructural. Así mismo, el análisis de la caracterización tisular miocárdica con mapeo T1 y T2 añadida al T2* se

relaciona significativamente con la carga transfusional y podría ser un factor pronóstico y marcador para terapia de quelación precoz en estos pacientes.

Congreso SEC 2017, Madrid.

ABS-6041-523. Póster. Congreso Sociedad Española de Cardiología: El congreso de las enfermedades cardiovasculares 2017.

Calidad de vida de pacientes en estudio por cardiotoxicidad secundaria a sobrecarga férrica.

Ana Martín García; Marta Alonso Fernández de Gatta; Guillermo Macías de Plasencia; María Díez Campelo; Félix López Cadenas; Agustín Carlos Martín García; Consuelo del Cañizo Fernández Roldán; Pedro Luis Sánchez Fernández.

Referencia: Revista Española de Cardiología. 70 - (Supl 1), pp. 1090. 2017. ISSN 0300-8932

Rev Esp Cardiol. 2017;70(Supl 1):1090

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

6041-523 - CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES EN ESTUDIO POR CARDIOTOXICIDAD SECUNDARIA A SOBRECARGA FÉRRICA

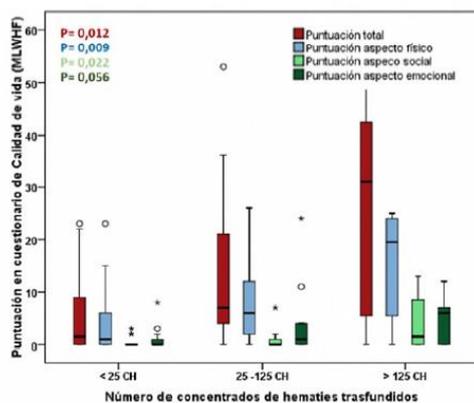
Ana Martín García¹, Marta Alonso Fernández de Gatta², Guillermo Macías de Plasencia³, María Díez Campelo⁴, Agustín C. Martín García⁵, Félix López-Cadenas⁶, Consuelo del Cañizo Fernández Roldán⁷ y Pedro L. Sánchez⁸ del ¹Servicio de Cardiología, Complejo Universitario de Salamanca, CIBERCV, IBSAL, Salamanca, y ²Servicio de Hematología, Complejo Universitario de Salamanca, IBSAL, Salamanca.

Resumen

Introducción y objetivos: Los pacientes con síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo (SMD-bR) precisan tratamiento con soporte transfusional crónico, con riesgo de cardiotoxicidad por siderosis cardiaca. La insuficiencia cardiaca (IC) es una complicación frecuente, siendo la principal causa no hematológica de muerte. El cuestionario "Minnesota Living With Heart Failure" (c-MLWHF) es una herramienta validada para medir la repercusión de la IC en la calidad de vida de los pacientes. Consta de 21 ítems, con puntuación global (0-105 puntos); se desglosan en 3 dimensiones: física, social y emocional. Nuestro objetivo fue evaluar la calidad de vida mediante c-MLWHF en una población con SMD-bR y analizar su relación con la sobrecarga férrica.

Métodos: Durante el 2016 se incluyeron 33 pacientes con SMD-bR y 13 individuos sanos pareados por edad y sexo. Los pacientes fueron evaluados en la consulta específica de Cardio-Hematología con electrocardiograma, ecocardiografía, biomarcadores cardiacos y RM cardiaca con caracterización tisular (excepto en 4 pacientes por contraindicación). Los 33 pacientes y los controles realizaron el test c-MLWHF.

Resultados: La edad media de los pacientes fue de 76 años, el 34% tenían antecedentes de cardiopatía, el 78% realizaban algún tratamiento cardiovascular y aceptable clase funcional según NYHA (I; 21, 64%/II; 10, 30%/III; 2,6%/IV; 0%). El 49% de los pacientes tenían NT-proBNP elevado (> 400 pg/ml) y el 79% troponina aumentada (> 0,014 ng/ml). 5 P. fueron diagnosticados de IC. (12,5%). Se encontraron diferencias significativas entre la puntuación total del c-MLWHF entre pacientes y controles sanos (7,5 [23] frente a 0 [4]; p = 0,013). La puntuación total de c-MLWHF se correlacionó significativamente con el número de CH trasfundidos (0,59; p < 0,01), ferritina sérica (0,61; p < 0,01), hematócrito (-0,398; p = 0,10), T2* septal (-0,361; p = 0,024), T2* hepático (-0,40; p = 0,011), transaminasas (0,466; p = 0,002) y glucohemoglobina (0,39; p = 0,034). No se encontró correlación con la fracción de eyección, Nt-proBNP ni troponina. Observamos una tendencia a la significación estadística según la clase funcional (p = 0,070). Al dividir la población en subgrupos por número de CH recibidos (< 25, 25-125, > 125CH) se encontraron diferencias significativas (figura).



Calidad de vida en función del número de transfusiones sanguíneas.

Conclusiones: El c-MLWH en pacientes con SMD-bR para valorar la calidad de vida es más dependiente de la carga transfusional y la sobrecarga férrica que del grado de IC del paciente.

0300-8932/\$ - See front matter © 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

Congreso SEC 2017, Madrid.

ABS-6008-116. Póster. Congreso Sociedad Española de Cardiología: El congreso de las enfermedades cardiovasculares 2017.

Consecuencias de la valoración cardiológica a pacientes con Síndrome Mielodisplásico de bajo riesgo en una consulta específica de CardioHematología.

Ana Martín García; Marta Alonso Fernández de Gatta; María Díez Campelo; Agustín Carlos Martín García; Elena Díaz Peláez; Félix López Cadenas; Consuelo del Cañizo Roldán; Pedro Luis Sánchez Fernández.

Referencia: Revista Española de Cardiología. 70 - (Supl 1), pp. 685. 2017. ISSN 0300-8932

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

6008-116 - CONSECUENCIAS DE LA VALORACIÓN CARDIOLÓGICA A PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE BAJO RIESGO EN UNA CONSULTA ESPECÍFICA DE CARDIO-HEMATOLOGÍA

Ana Martín García¹, Marta Alonso Fernández de Gatta¹, María Díez-Campelo², Agustín Carlos Martín García¹, Elena Díaz Peláez³, Félix López-Cadenas³, Consuelo Fernández Roldán del Cañizo³ y Pedro L. Sánchez² del ¹Servicio de Cardiología, Complejo Universitario de Salamanca. CIBERCV, IBSAL, Salamanca, y ²Servicio de Hematología, Complejo Universitario de Salamanca. IBSAL, Salamanca.

Resumen

Introducción y objetivos: Los pacientes con síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo (SMD-bR) precisan tratamiento con soporte transfusional de forma crónica, teniendo alta probabilidad de desarrollar hemodieresis cardiaca. A pesar de que las complicaciones cardiacas en estos pacientes son frecuentes y la principal causa no hematológica de muerte, la valoración cardiológica con cuantificación de los depósitos férricos miocárdicos en esta población no está debidamente sistematizada. Nuestro objetivo fue analizar las consecuencias derivadas de un estudio cardiológico exhaustivo incluyendo técnicas de imagen cardiacas avanzadas en pacientes con SMD-bR.

Métodos: Durante el año 2016 se incluyeron prospectivamente a 33 pacientes con SMD-bR procedentes de 3 centros hospitalarios. Los pacientes fueron evaluados en la consulta específica de Cardio-Hematología con electrocardiograma, ecocardiografía y determinación de biomarcadores cardiacos. Se realizó RM cardiaca con caracterización tisular miocárdica en 29 pacientes.

Resultados: La edad media de los pacientes fue de 76 años, el 87% tenían algún factor de riesgo cardiovascular, 34% antecedentes de cardiopatía y el 78% realizaban algún tratamiento cardiovascular (tabla). Casi la mitad de los pacientes tenían NT-proBNP elevado (> 400 pg/ml) y el 79% valores de troponina aumentados (> 0,014 ng/ml). Tras la valoración cardiológica, en más del 30% de los pacientes se diagnosticó alguna cardiopatía no conocida: dilatación y disfunción sistólica del VI en el 28 y 11% respectivamente y un ventrículo derecho dilatado o con disfunción sistólica en el 27,3% y 6,1% de los pacientes. Se diagnosticó de insuficiencia cardiaca a 5 pacientes. (15%) y cardiopatía isquémica en 2 pacientes. con afección multivaso en la angiografía invasiva. Se identificaron 2 pacientes con FA y se indicó el cierre percutáneo de orejuela izquierda en un paciente. Además en 4 pacientes se objetivó una valvulopatía al menos de riesgo moderado. Con la RMc se identificaron a 13 pacientes (39,4%) con sobrecarga hepática (T2* < 6,4 ms) y 3 pacientes (9,1%) con hemodieresis cardiaca (T2* < 20 ms). En la primera de las visitas cardiológicas el 42% de los pacientes precisó algún cambio en su tratamiento cardiovascular.

Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

Información hematológica	Datos demográficos y factores de riesgo cardiovascular	Antecedentes cardiológicos
--------------------------	--	----------------------------

Tipo SMD		Edad, años	76 ± 10	Cardiopatía previa conocida	11 (34,4%)
Anemia refractaria con exceso de blastos	3 (9,4%)	Edad > 65 años	23 (82%)		
Anemia refractaria con sideroblastosen anillo	6 (19%)	Sexo masculino	18 (56%)	Enfermedad coronaria	5 (16%)
Citopenia refractaria con displasia multilineaje	15 (47%)	Ausencia de FRCV	4 (12,5%)	Infarto de miocardio previo	3 (9,4%)
Citopenia refractaria con displasia unilineaje	2 (6,3%)	HTA	18 (54,5%)	Revascularización percutánea	3 (9,4%)
Asociado a delección 5q aislado	3 (9,4%)	DM	5 (15,2%)	Fibrilación auricular	5 (15,6%)
		Dislipemia	7 (22%)	Valvulopatía al menos moderada	4 (12,5%)
Tiempo de evolución (meses)	40 [68]	Fumador activo	2 (6,1%)	Hemocromatosis cardíaca	2 (6,3%)
Nunca ha precisado transfusión	5 (15,6%)	Exfumador	8 (24%)	Disfunción sistólica	3 (6,3%)
Mediana de transfusiones recibidas	46 [120]	Obesidad (IMC > 30 kg/m ²)	2 (7,1%)	Insuficiencia cardíaca	1 (3,1%)
		Tratamiento cardiovascular			
		Antiagregación	-28%		
		Anticoagulación	-15%		
Tratamiento quelante férrico	15 (45%)	Bloqueadores beta	-15,60%	Marcapasos	2 (6,2%)
		IECA/ARA II	-36,30%		
		Diuréticos	-45%		
		Digoxina	-6%		
Grupos IPSS					
Muy bajo (≤ 1,5)	5 (15,6%)				
bajo R (1,5-3)	17 (53%)				
Intermedio (3-4,5)	3 (9,4%)				

SMD: síndrome mielodisplásico; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IPSS: sistema internacional de puntaje del pronóstico; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IMC: índice de masa corporal.

Conclusiones: La evaluación cardiológica sistemática de pacientes con SMD-bR permite diagnosticar cardiopatías no conocidas previamente en casi un tercio de los pacientes. La adecuación del tratamiento y el seguimiento de estos pacientes en una consulta específica permitirían mejorar su pronóstico cardíaco.

0300-8932/\$ - See front matter © 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

Congreso sección imagen SEC 2018, Salamanca.

Comunicación oral. XXXVI Congreso de la sección de Imagen Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología

Análisis de la deformación miocárdica con feature tracking en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo en soporte transfusional

Marta Alonso Fernández de Gatta; Ana Martín García; María Díez Campelo; Elena Díaz Peláez; Agustín Carlos Martín García; Félix López Cadenas; Tamara Jiménez Solas; Pedro Luis Sánchez Fernández.

Observaciones: primer premio a la mejor comunicación oral.

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE y
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

PROTOCOLO ESTUDIO IRONHEART-SMD

**EVALUACIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD POR
DEPÓSITO DE HIERRO EN PACIENTES
HEMATOLÓGICOS CON SÍNDROME
MIELODISPLÁSICO DE BAJO GRADO:**

USO DE NUEVAS TÉCNICAS DE IMAGEN.



Apreciado Sr. / Sra.:

Nos gustaría explicarle por qué pensamos que podría participar usted en este estudio y qué es lo que tendría que hacer en caso de que así lo decidiera. El médico responsable del mismo en su hospital está a su disposición para contestar todas sus preguntas. Le pedimos por favor que lea atentamente el documento que tiene ante usted y que decida si estaría dispuesto a participar en el estudio.

¿Cuál es el objetivo del estudio?

Se le solicita que participe en este estudio porque usted padece una enfermedad hematológica (Síndrome mielodisplásico de bajo grado) con anemia crónica por la que necesita que se le realicen transfusiones sanguíneas periódicamente. Estas transfusiones tienen muchos efectos beneficiosos en su salud, mejoran su calidad de vida y prolongan su supervivencia.

Por otro lado, el hierro se encuentra presente en el interior de los glóbulos rojos de la sangre formando parte de la hemoglobina que transporta el oxígeno. Por tanto, cuando se reciben transfusiones repetidas también se administran cantidades extra de hierro que con el tiempo se va acumulando en diversos tejidos del organismo. Cuando el hierro se acumula en el corazón (siderosis cardiaca) puede ocasionar en el tiempo problemas cardiacos graves (cardiotoxicidad) con deterioro de la función cardiaca y desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Los problemas cardiacos producidos por el hierro pueden ser prevenibles e, incluso, reversibles en etapas precoces con el uso de fármacos que se unen al hierro y facilitan su eliminación del organismo (quelantes del hierro). Sin embargo, en etapas avanzadas de la enfermedad cardiaca el pronóstico puede ser muy negativo a corto plazo. Por tanto, podría resultar muy importante cuantificar el hierro en el corazón de estos pacientes mientras reciben transfusiones y así poder realizar un diagnóstico precoz (de la siderosis cardiaca) con el fin de que el paciente reciba el tratamiento quelante adecuado, permitiendo reducir las consecuencias negativas de la siderosis cardiaca.

En la actualidad, existen varios métodos para determinar la cantidad de hierro en el organismo de los pacientes que reciben transfusiones. Clásicamente, se realizaba la determinación del nivel de ferritina con una analítica. Sin embargo, en muchas ocasiones, un valor puntual de la ferritina puede no relacionarse exactamente/directamente con la cantidad de hierro del organismo.

Actualmente se dispone de nuevos métodos de imagen cardiaca como la resonancia magnética que permite un estudio cardiaco más completo y cuantificar de forma precisa los depósitos de hierro en el músculo cardiaco. De este modo, en el caso de producirse, los efectos no deseados en el corazón se podrían detectar precozmente y ser tratados adecuadamente.

El objetivo de este estudio es realizar un análisis cardiaco completo mediante el uso de técnicas de imagen novedosas, no disponibles en todos los hospitales, a los pacientes con Síndrome mielodisplásico de bajo riesgo que necesitan transfusiones periódicas. El propósito por lo tanto es estudiar con detalle su corazón durante la administración de las transfusiones.

Hoja de información al paciente y consentimiento informado
Estudio **IRONHEART**

¿Está usted obligado a participar en este estudio?

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Más aún, si en algún momento usted cambiara de opinión al respecto, puede abandonar el estudio.

¿En qué consiste el estudio?

El estudio consta de dos evaluaciones cardiológicas una al inicio y otra al año de la primera consulta. Se le realizarán diferentes pruebas en el Servicio de Cardiología que permitirán tanto conocer el estado de su corazón en cada momento como cuantificar el depósito de hierro en el músculo cardíaco: electrocardiografía, ecocardiografía y resonancia cardíaca. Todas ellas se realizarán en el Servicio de Cardiología.

¿Qué pasa si usted decide participar en el estudio?

Si usted decide voluntariamente participar en el estudio, y tras haber recibido información sobre los procedimientos a los que será sometido y haber firmado el consentimiento informado, se recogerán una serie de datos de su historia clínica. Todo ello destinado a verificar si cumple con los criterios adecuados para su participación.

Si es idóneo para participar en el estudio, se le citará en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Salamanca. Deberá acudir tras tres horas de ayuno. En ese momento se le realizará una entrevista clínica, un electrocardiograma, una ecocardiografía y un estudio con resonancia cardíaca.

Al año de esta valoración cardiológica será de nuevo citado y se le repetirá el estudio cardiológico.

Además durante todo el seguimiento, se le preguntará acerca de cualquier síntoma, malestar o incidencia que pudiera presentar y que pudiera estar relacionado con un problema cardíaco.

¿Cuáles son los riesgos y molestias del estudio?

Resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética es una técnica diagnóstica con bajo riesgo de complicaciones.

Lo más habitual es que solo se produzcan molestias debidas a la incomodidad que supone permanecer durante la prueba sin moverse y oyendo un ruido continuo que puede ser molesto.

Hoja de información al paciente y consentimiento informado
Estudio IRONHEART

También puede ser incómoda la sensación de permanecer en el interior de un tubo, sobre todo cuando se tiene problemas de claustrofobia (miedo a espacios cerrados).

Los problemas de mayor trascendencia son los derivados de estar expuesto a un campo magnético; estando contraindicada en pacientes con implantes metálicos no compatibles debido al riesgo de desplazamiento o calentamiento. En este sentido, el paciente deberá informar al personal facultativo sobre la presencia de: implantes metálicos, clavos, grapas quirúrgicas, prótesis, marcapasos, DAI, válvulas, clips cerebrales, neuroestimuladores, bombas de insulina, dispositivos intrauterinos (DIU), dentadura postiza, audífonos, tatuajes (pueden contener componentes metálicos), cuerpos extraños, prótesis internas que pueda tener algún componente metálico, mecánico o electrónico en su composición, etc.

Con el uso de contrastes derivados del gadolinio se han descrito náuseas, vómitos, cefaleas y reacciones alérgicas, todos ellos muy infrecuentes. En pacientes con insuficiencia renal grave o que van a ser sometidos a un trasplante hepático está contraindicado el uso de estos contrastes.

Además durante la exploración se puede producir ligero aumento de temperatura corporal y, en un porcentaje de enfermos, estimulación neuromuscular (es decir, pequeños calambres).

¿Cuáles son sus derechos?

Como ya se ha explicado anteriormente, la participación en el estudio es voluntaria. Si lo desea, podrá abandonar el estudio en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación. Sin embargo, si usted decide interrumpir el estudio por alguna molestia, se le pedirá que aporte toda la información relevante al respecto solicitada por su médico.

El médico podrá interrumpir su participación en el estudio si así lo considera oportuno o si usted no cumple con los requerimientos del estudio.

En cuanto al manejo de sus datos personales, usted tendrá acceso a toda la información a través de su médico y tendrá el derecho de borrar, modificar, integrar, actualizar y bloquear estos datos de acuerdo con la legislación vigente.

¿Qué tiene que hacer para participar en el estudio?

Si usted decide participar en el estudio, tendrá que firmar el consentimiento informado de este documento previo a la realización de cualquier procedimiento o prueba relacionada con el mismo. Su firma garantizará que usted ha recibido una información completa y que da su consentimiento para participar en el estudio. La firma se realizará por duplicado, de modo que una de las copias será de su propiedad y la otra quedará archivada en el hospital.

Si usted decide participar en el estudio, su médico general, si usted está de acuerdo, será informado y podrá contactar con el médico responsable del estudio para obtener cualquier información.

¿Cómo se garantiza mi confidencialidad?

El uso de la información relevante para los objetivos del estudio se hará de acuerdo a la legislación vigente respecto a la privacidad, confidencialidad y seguridad de datos (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y en el Real Decreto 1720/2007).

El médico responsable del estudio, le pedirá información personal, como sus iniciales, género, fecha de nacimiento y otros datos clínicos. Esta información es importante para la adecuada realización del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico y colaboradores en el estudio podrán relacionar dichos datos con usted y su historia clínica.

También los representantes autorizados por el promotor podrán tener acceso directo a sus datos para comprobar la información recogida para el estudio. Estos datos también podrían ser revisados por las autoridades sanitarias y el comité ético de investigación clínica (CEIC) pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Siempre tendrá la posibilidad de retirar su consentimiento y de finalizar su participación en el estudio sin ninguna consecuencia.

Toda la información clínica permanecerá en equipos informáticos seguros protegidos por contraseñas y accesibles sólo a los investigadores del estudio.

La estructura de la base de datos será tal, que el anonimato será mantenido mediante el uso de códigos identificativos de números y letras. La información clínica codificada será almacenada en un banco de datos seguro en cada centro clínico, protegido con una contraseña y sin acceso a través de la red.

Así mismo se le informa de la posibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición mediante escrito dirigido al Hospital Universitario de Salamanca, aportando fotocopia del Documento Nacional de Identidad e identificación del investigador del Estudio.

No habrá explotación comercial de las muestras. En las publicaciones, se mantendrá la confidencialidad de su identidad.

¿Tiene el estudio algún coste económico para mí?

La participación en este estudio no supondrá ningún coste para usted.

Se ruega que informe inmediatamente a su médico responsable del estudio en caso de cualquier perjuicio que pueda ocurrir en relación con el estudio y sus posibles gastos

relacionados. Al firmar la parte de este documento titulada "Consentimiento Informado" no perderá ninguno de los derechos mencionados.

¿Cómo obtener información adicional?

Si desea información adicional sobre el estudio puede contactar con algunas de las personas indicadas abajo que le ayudarán:

1. Dra. Ana Martín García. Tfno.: 923291100, extensión 165305

2. Guillermo Macías

Gracias por su colaboración y su ayuda

Hoja de información al paciente y consentimiento informado
Estudio **IRONHEART**

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Yo,.....

Acepto participar en el estudio clínico descrito en este documento.

Mi consentimiento es la expresión de mi decisión, en la que no han influido posibles promesas de beneficio económico o de otra naturaleza, ni obligación alguna hacia el médico.

Soy consciente de que puedo retirarme del estudio en cualquier momento y que las normas de práctica clínica actual en el manejo y tratamiento estarán garantizadas. Soy consciente de que no tendré que dar ninguna explicación en caso de retirarme del estudio, excepto si el motivo está en relación con la aparición de síntomas o algún tipo de molestia. En este caso, informaré al médico responsable del estudio sobre mis síntomas.

He tenido la oportunidad de leer toda la información recogida en este documento y de preguntar sobre los objetivos y metodología del estudio, los posibles beneficios, riesgos y derechos como participante.

Conozco la necesidad de seguir las instrucciones que recibiré del médico responsable del estudio referente a la recogida de datos clínicos.

He comprendido toda la información que he recibido y he tenido el tiempo necesario para considerar mi participación en el estudio.

Confirmando que he recibido una copia del presente documento.

Firma del paciente:.....

Fecha:.....

Nombre del investigador:.....

Firma del investigador:.....

Fecha:.....

11- BIBLIOGRAFÍA

1. Tefferi A; Vardiman JW. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 (19): 1872-85.
2. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. *Haematologica/edición española* | 2012; 97 (Supl. 5). ISSN 1138-0381.
3. Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007; 31 (6): 727-36.
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
5. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100 (7): 2292-302.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
7. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89(6):2079–2088.
8. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120(12):2454–2465.
9. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2018 Jan;93(1):129-147.
10. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25 (23): 3503-10.
11. Rollison DE, Howlander N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112(1):45–52.
12. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007; 109:1536-42.
13. Dayyani F, Conley AP, Strom SS, et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2010;116(9): 2174–2179.
14. Castelli R, Schiavon R, Deliliers GL. The impact of anaemia, transfusion dependency, comorbidities and polypharmacy in elderly patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Med Oncol* 2018 Feb 8;35(3):33.
15. Balleari E, Salvetti C, Del Corso L, et al. Age and comorbidities deeply impact on clinical outcome of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2015 Aug;39(8):846-52.
16. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011; 96 (3): 441-9.
17. Castelli R, Schiavon R, Rossi V, Deliliers GL. Management of anemia in low-risk myelodysplastic syndromes treated with erythropoiesis-stimulating agents newer and older agents. *Med Oncol* 2018 Apr 19;35(5):76.
18. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol* 2016; 91:76–89.
19. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017 Jan;15(1):60-87.
20. Gu Y, Estcourt LJ, Doree C, Hopewell S, Vyas P. Comparison of a restrictive versus liberal red cell transfusion policy for patients with myelodysplasia, aplastic anaemia, and other congenital bone marrow failure disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Oct 5;(10):CD011577.
21. Fenaux P, Adès L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013 May 23;121(21):4280-6.

22. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7594-7603.
23. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007;31(Suppl 3):S2-6.
24. Harvey RD. Myelodysplastic syndromes and the role of iron overload. *Am J Health Syst Pharm* 2010 Apr;67(7 Suppl 2):S3-9.
25. Remacha AF, Arrizabalaga B, del Canizo C, Sanz G, Villegas A. Iron overload and chelation therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes with transfusion requirements. *Ann Hematol* 2010; 89 (2): 147-54.
26. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev* 2013 Oct;93(4):1721-41.
27. Dreyfus F. The deleterious effects of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood Rev* 2008 Dec;22 Suppl 2:S29-34.
28. Santini V, Girelli D, Sanna A, et al. Hcpidin levels and their determinants in different types of myelodysplastic syndromes. *PLoS one* 2011;6:e23109.
29. Temraz S, Santini V, Musallam K, Taher A. Iron overload and chelation therapy in myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014 Jul;91(1):64-73.
30. Mahesh S, Ginzburg Y, Verma A. Iron overload in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2008 Mar;49(3):427-38.
31. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta* 2012 Mar;1820(3):403-10.
32. Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? *Blood* 2009 Dec 17;114(26):5251-5.
33. Scafer A, Cheron RG, Dluhy R, et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med* 1981; 304: 319-24.
34. Porter JB, de Witte T, Cappellini MD, Gattermann N. New insights into transfusion-related iron toxicity: Implications for the oncologist. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016 Mar;99:261-71.
35. Mitchell M, Gore SD, Zeidan AM. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: where do we stand? *Expert Rev Hematol* 2013;6(4):397-410.
36. Steensma DP, Gattermann N. When is iron overload deleterious, and when and how should iron chelation therapy be administered in myelodysplastic syndromes? *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26(4):431-444.
37. Remacha ÁF, Arrizabalaga B, Villegas A, Durán MS, Hermosín L, de Paz R, Garcia M, Diez Campelo M, Sanz G. Evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: iron chelation therapy and organ complications. *Ann Hematol* 2015; 94:779-787.
38. Leitch HA, Parmar A, Wells RA, Chodirker L, Zhu N, Nevill TJ, et al. Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis. *Brit J Haematol* 2017;179(1):83-97.
39. Delforge M, Selleslag D, Beguin Y, et al. Adequate iron chelation therapy for at least six months improves survival in transfusion-dependent patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2014 May;38(5):557-63.
40. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). *Leuk Res* 2010 Jul;34(7):864-70.
41. Mainous AG 3rd, Tanner RJ, Hulihan MM, et al. The impact of chelation therapy on survival in transfusional iron overload: a meta-analysis of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2014;167(5):720-723.

42. Lyons RM, Marek BJ, Paley C, Esposito J, McNamara K, Richards PD, DiBella N, Garcia-Manero G. Relation between chelation and clinical outcomes in lower-risk patients with myelodysplastic syndromes: Registry analysis at 5 years. *Leukemia Research* 56 (2017) 88–95.
43. Angelucci, Li, Greenberg, et al. Safety and Efficacy, Including Event-Free Survival, of Deferasirox Versus Placebo in Iron-Overloaded Patients with Low- and Int-1-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Outcomes from the Randomized, Double-Blind Teleso Study. *Blood* 2018 132:234.
44. Bennett JM. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2008 Nov;83(11):858-61.
45. Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol* 2008 Jul;88(1):24-29.
46. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw* 2011 Jan;9(1):30-56.
47. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, et al. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2002 Dec;87(12):1286-306.
48. Mobarra N, Shanaki M, Ehteram H, et al. A Review on Iron Chelators in Treatment of Iron Overload Syndromes. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2016 Oct 1;10(4):239-247.
49. González FA, Arrizabalaga B, Villegas A, et al. Study of deferoxamine in subcutaneous profusion treatment of iron overload in myelodysplastic syndromes. *Med Clin (Barc)* 2005;124(17):645–7.
50. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res* 2010;34(9):1143–1150.
51. List AF, Baer MR, Steensma DP, et al. Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2134–2139.
52. Breccia M, Finsinger P, Loglisci G, et al. Deferasirox treatment for myelodysplastic syndromes: “real-life” efficacy and safety in a single-institution patient population. *Ann Hematol* 2012;91(9):1345–1349.
53. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, et al. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet* 2002;360:516–20.
54. Kersten MJ, Lange R, Smeets ME, et al. Long-term treatment of transfusional iron overload with the oral iron chelator deferiprone (L1): a Dutch multicenter trial. *Ann Hematol* 1996;73(5):247–52.
55. Imran F, Phatak P. Decision points in the treatment of transfusional iron overload in patients with myelodysplastic syndromes: why, when, and how to chelate. *Expert Rev Hematol* 2017 Jan;10(1):53-64.
56. Wongjaikam S, Kumfu S, Chattipakorn SC, Fucharoen S, Chattipakorn N. Current and future treatment strategies for iron overload cardiomyopathy. *Eur J Pharmacol* 2015 Oct 15;765:86-93.
57. Messa E, Cilloni D, Saglio G. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes. *Adv Hematol* 2010; 2010:756289.
58. Goldberg SL, Chen E, Corral M, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 2010 Jun 10;28(17):2847-52.
59. Brunner AM, Blonquist TM, Hobbs GS, et al. Risk and timing of cardiovascular death among patients with myelodysplastic syndromes. *Blood Adv* 2017 Oct 18;1(23):2032-2040.

60. Izzo C, Carrizzo A, Alfano A, et al. The Impact of Aging on Cardio and Cerebrovascular Diseases. *Int J Mol Sci* 2018 Feb 6;19(2).
61. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371(26):2488-2498.
62. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377(2):111-121.
63. Oliva EN, Dimitrov BD, Benedetto F, D'Angelo A, Nobile F. Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2005 Oct;29(10):1217-9. Epub 2005 Apr 7.
64. Oliva EN, Schey C, Hutchings AS. A review of anemia as a cardiovascular risk factor in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res* 2011;1(2):160-6.
65. Roy NB, Myerson S, Schuh AH, et al. Cardiac iron overload in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2011; 154: 521–524
66. Liu P, Olivieri N. Iron overload cardiomyopathies: new insights into an old disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8:101–10.
67. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. Cardiovascular function and treatment in beta-thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:281–308.
68. Montalembert M, Ribeil JA, Brousse V, et al. Cardiac iron overload in chronically transfused patients with thalassemia, sickle cell anemia, or myelodysplastic syndrome. *PLoS One* 2017 Mar 3;12(3):e0172147.
69. Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Card Fail* 2010 Nov;16(11):888-900.
70. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. *Am J Med* 1971; 51:209-221.
71. Fernández-Yáñez J1, Palomo J, Castellano N, García J, García de la Villa B, Delcán JL. Cardiac pathology of extracardiac origin (II). The cardiac repercussion of amyloidosis and hemochromatosis. *Rev Esp Cardiol* 1997 Nov;50(11):790-801.
72. Vigorita VJ, Hutchins GM. Cardiac conduction system in hemochromatosis: clinical and pathologic features of six patients. *Am J Cardiol* 1979; 44: 418-423.
73. Chacko J, Pennell DJ, Tanner MA et al. Myocardial iron loading by magnetic resonance imaging T2* in good prognostic myelodysplastic syndrome patients on long-term blood transfusions. *Br J Haematol* 2007;138:587-593.
74. Di Tucci AA, Matta G, Deplano S, et al. Myocardial iron overload assessment by T2* magnetic resonance imaging in adults transfusion dependent patients with acquired anemias. *Haematologica* 2008;93: 1385–8.
75. Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(13): 1001–1012.
76. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev* 2014 Mar-Apr;22(2):56-68.
77. Zeidan AM, Pullarkat VA, Komrokji RS. Overcoming barriers to treating iron overload in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017 Sep;117:57-66.
78. Olson LJ, Edwards WD, Holmes DR Jr, Miller JA Jr, Nordstrom LA, Baldus WP. Endomyocardial biopsy in hemochromatosis: clinicopathologic correlates in six cases. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 116-120.
79. Fitchett DH, Coltart DJ, Littler WA, et al. Cardiac involvement in secondary haemochromatosis: a catheter biopsy study and analysis of myocardium. *Cardiovasc Res* 1980;14:719-24
80. Anderson L, Pennell D. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008 Jul;29(13):1696; author reply 1696-7.

81. Du Y, Long Z, Chen M, Han B, Hou B, Feng F. Observational Monitoring of Patients with Aplastic Anemia and Low/Intermediate-1 Risk of Myelodysplastic Syndromes Complicated with Iron Overload. *Acta Haematol* 2017;138:119–128.
82. de Swart L, Reiniers C, Bagguley T, et al. Labile plasma iron levels predict survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2018 Jan;103(1):69-79.
83. Gu S, Xv Y, Fei C, et al. Labile plasma iron, more practical and more sensitive to iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematology* 2017 Jan;22(1):9-15.
84. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, et al. Consensus document and recommendations on the use of natriuretic peptides in clinical practice. *Rev Clin Esp* 2016 Aug-Sep;216(6):313-22.
85. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AHB, Duc P, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or pre-served ejection fraction: Results from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2010---7.
86. Balkan C, Tuluçe SY, Basol G, et al. Relation between NT-proBNP levels, iron overload, and early stage of myocardial dysfunction in β -thalassemia major patients. *Echocardiography* 2012;29:318–325.
87. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Jaffe AS. Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardio* 2009 Oct 27;54(18):1715-21.
88. Cao L, Zhu W, Wagar EA, et al. Biomarkers for monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017 Mar;54(2):87-101.
89. Adamcova M, Sterba M, Simunek T, et al. Troponin as a marker of myocardial damage in drug-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2005 May;4(3):457-72.
90. Gertz MA. Troponin in hematologic oncology. *Leuk Lymphoma* 2008 Feb;49(2):194-203.
91. Hernando D, Levin YS, Sirlin CB, Reeder SB. Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges. *J Magn Reson Imaging* 2014 Nov;40(5):1003-21.
92. Alústiza Echeverría JM, Castiella Eguzkiza A, De Juan Echávarri M, et al. Diagnosis and quantification of iron overload in the liver using MRI. *Radiologia* 2008 Jan-Feb;50(1):29-36.
93. Wood JC. History and current impact of cardiac magnetic resonance imaging on the management of iron overload. *Circulation* 2009;120:1937–1939.
94. Deborah Chirnomas S, Geukes-Foppen M, Barry K, et al. Practical implications of liver and heart iron load assessment by T2*-MRI in children and adults with transfusion-dependent anemias. *Am J Hematol* 2008;83:781–783.
95. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, et al. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest* 2005;127: 1523-30.
96. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016 Apr;29(4):277-314.
97. Spirito P, Lupi G, Melevendi C, Vecchio C. Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassemia major. *Circulation* 1990;82:88e94.
98. Yaprak I1, Akşit S, Oztürk C, Bakiler AR, Dorak C, Türker M. Left ventricular diastolic abnormalities in children with beta-thalassemia major: a Doppler echocardiographic study. *Turk J Pediatr* 1998 Apr-Jun;40(2):201-9.
99. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015 Jan;28(1):1-39.e14.

100. Kahnooji M, Rashidinejad HR, Yazdanpanah MS, Azdaki N, Naghibzadeh-Tahami A. Myocardial iron load measured by cardiac magnetic resonance imaging to evaluate cardiac systolic function in thalassemia. *ARYA Atheroscler* 2016 Sep;12(5):226-230.
101. de Castro CC, Gondim Gomes CB, Martins MR, et al. Tissue doppler echocardiography detects preclinical markers of cardiac lesion in MDS patients. *J Hematol Oncol* 2012 Jun 18;5:30.
102. Bogaert, J., Dymarkowski, S., Taylor, A.M., Muthurangu, V. Clinical Cardiac MRI 2nd edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012.
103. Kaltwasser JPGR, Schalk KP, et al. Non-invasive quantitation of liver iron-overload by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol* 1990;74:360-363.
104. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T et al. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood* 2003;101:4632-4639.
105. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1994;193:533-538.
106. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171-2179.
107. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004;127:348-355.
108. Anderson LJ. Assessment of iron overload with T2* magnetic resonance imaging. *Prog Cardiovasc Dis* 2011 Nov-Dec;54(3):287-94.
109. Kirk P, Carpenter JP, Tanner MA, et al. Low prevalence of fibrosis in thalassemia major assessed by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:8.
110. Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al. Prediction of cardiac complications for thalassemia major in the widespread cardiac magnetic resonance era: a prospective multicentre study by a multi-parametric approach. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018 Mar 1;19(3):299-309.
111. Fragasso A, Ciancio A, Mannarella C, et al. Myocardial iron overload assessed by magnetic resonance imaging (MRI) T2* in multi-transfused patients with thalassemia and acquired anemias. *Eur J Intern Med* 2011;22:62-65.
112. Kondur AK, Li T, Vaitkevicius P, Afonso L. Quantification of myocardial iron overload by cardiovascular magnetic resonance imaging T2* and review of the literature. *Clin Cardiol* 2009 Jun;32(6):E55-9.
113. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017 Oct 9;19(1):75.
114. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013 Oct 8;15:91.
115. He T. Cardiovascular magnetic resonance T2* for tissue iron assessment in the heart. *Quant Imaging Med Surg* 2014 Oct;4(5):407-12.
116. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013 May 1;15:35.
117. Pepe A, Positano V, Santarelli MF, et al. Multislice multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance for detection of the heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:662-8.
118. Ghugre NR, Enriquez CM, Gonzalez I, et al. MRI detects myocardial iron in the human heart. *Magn Reson Med* 2006;56:681-686.

119. Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011;123:1519-28
120. Tanner MA, He T, Westwood MA, et al. Multi-center validation of the transferability of the magnetic resonance T2* technique for the quantification of tissue iron. *Haematologica* 2006;91:1388-1391.
121. Westwood M, Anderson LJ, Firmin DN, Gatehouse PD, Charrier CC, Wonke B, Pennell DJ. A single breathhold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2003;18:33-9.
122. Pascal L, Beyne-Rauzy O, Brechignac S, et al. Cardiac iron overload assessed by T2* magnetic resonance imaging and cardiac function in regularly transfused myelodysplastic syndrome patients. *Br J Haematol* 2013 Aug;162(3):413-5.
123. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation* 2009 Nov 17;120(20):1961-8.
124. Alpendurada F, Carpenter JP, Deac M, et al. Relation of myocardial T2* to right ventricular function in thalassaemia major. *Eur Heart J* 2010;31:1648Y1654.
125. Carpenter JP, Roughton M, Pennell DJ, Myocardial Iron in Thalassemia (MINT) Investigators. International survey of T2 cardiovascular magnetic resonance in A-thalassemia major. *Haematologica* 2013;981368Y1374.
126. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:42.
127. Baksi AJ, Pennell DJ. T2* imaging of the heart: methods, applications, and outcomes. *Top Magn Reson Imaging* 2014 Feb;23(1):13-20.
128. Sanz J, LaRocca G, Mirelis JG. Myocardial Mapping With Cardiac Magnetic Resonance: The Diagnostic Value of Novel Sequences. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016 Sep;69(9):849-61.
129. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016 Nov 30;18(1):89.
130. Doyle FH, Pennock JM, Banks LM, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the liver: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 1982 Feb;138(2):193-200.
131. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005 Aug 15;106(4):1460-5.
132. Stark DD, Moseley ME, Bacon BR, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of hepatic iron overload. *Radiology* 1985;154:137-142.
133. He T, Kirk P, Firmin DN, et al. Multi-center transferability of a breath-hold T2 technique for myocardial iron assessment. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008 Feb 21;10:11.
134. Wood JC, Otto-Duessel M, Aguilar M, et al. Cardiac Iron Determines Cardiac T2, T2, and T1 in the Gerbil Model of Iron Cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:535-543.
135. Alam MH, Auger D, Smith GC, et al. T1 at 1.5T and 3T compared with conventional T2* at 1.5T for cardiac siderosis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015; 17:102
136. Sado DM, Maestrini V, Piechnik SK, et al. Noncontrast myocardial T1 mapping using cardiovascular magnetic resonance for iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2015;41:1505-11.
137. Sado et al. Native T1 lowering in iron overload and Anderson Fabry; a novel and early marker of disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013, 15(Suppl 1):O71.
138. Feng Y, He T, Carpenter JP, et al. In vivo comparison of myocardial T1 with T2 and T2* in thalassaemia major. *J Magn Reson Imaging* 2013 Sep;38(3):588-93.
139. Krittayaphong R, Zhang S, Saiviroonporn P, et al. Detection of cardiac iron overload with native magnetic resonance T1 and T2 mapping in patients with thalassemia. *Int J Cardiol* 2017 Dec 1;248:421-426.

140. Kraitsaneepaiboon S, Ina N, Chotsampancharoen T, Roymanee S, Cheewatanakornkul S. The relationship between myocardial and hepatic T2 and T2* at 1.5T and 3T MRI in normal and iron-overloaded patients. *Acta Radiol* 2018 Mar;59(3):355-362.
141. He T, Smith GC, Gatehouse PD, Mohiaddin RH, Firmin DN, Pennell DJ. On using T2 to assess extrinsic magnetic field inhomogeneity effects on T2* measurements in myocardial siderosis in thalassemia. *Magn Reson Med* 2009 Mar;61(3):501-6.
142. Torlasco C, Cassinero E, Roghi A, et al. Role of T1 mapping as a complementary tool to T2* for non-invasive cardiac iron overload assessment. *PLoS One* 2018 Feb 21;13(2):e0192890.
143. Schelbert EB, Piehler KM, Zareba KM, et al. Myocardial fibrosis quantified by extracellular volume is associated with subsequent hospitalization for heart failure, death, or both across the spectrum of ejection fraction and heart failure stage. *J Am Heart Assoc* Dec 18;4(12).
144. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, et al. T1- mapping and outcome in nonischemic cardiomyopathy: all-cause mortality and heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:40-50.
145. White JA, Kim HW, Shah D, et al. CMR imaging with rapid visual T1 assessment predicts mortality in patients suspected of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:143-56. 113.
146. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med* 2011 Jan;30(1):71-83.
147. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2511-2522.
148. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography—from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;49:1903-1914.
149. Almutairi HM, Boubertakh R, Miquel ME, Petersen SE. Myocardial deformation assessment using cardiovascular magnetic resonance-feature tracking technique. *Br J Radiol* 2017 Dec;90(1080):20170072.
150. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2017 Mar;19(3):307-313.
151. Lu KJ, Chen JX, Profitis K, et al. Right ventricular global longitudinal strain is an independent predictor of right ventricular function: a multimodality study of cardiac magnetic resonance imaging, real time three-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography. *Echocardiography* 2015 Jun;32(6):966-74.
152. Ari ME, Ekici F, Çetin İİ, et al. Assessment of left ventricular functions and myocardial iron load with tissue Doppler and speckle tracking echocardiography and T2* MRI in patients with β -thalassemia major. *Echocardiography* 2017; 34: 383-389.
153. Di Odoardo LAF, Giuditta M, Cassinero E, et al. Myocardial deformation in iron overload cardiomyopathy: speckle tracking imaging in a beta-thalassemia major population. *Intern Emerg Med* 2017 Sep;12(6):799-809.
154. Vogel M, Anderson LJ, Holden S, Deanfield JE, Pennell DJ, Walker JM. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2003;24:113-9.
155. Cheung YF, Liang XC, Chan GC, Wong SJ, Ha SY (2010) Myocardial deformation in patients with beta-thalassemia major: a speckle tracking echocardiographic study. *Echocardiography* 27(3):253-259.
156. Parsaee M, Saedi S, Joghataei P, Azarkeivan A, Alizadeh Sani Z. Value of speckle tracking echocardiography for detection of clinically silent left ventricular dysfunction in patients with β -thalassemia. *Hematology* 2017 Oct;22(9):554-558.

157. Pizzino F, Meloni A, Terrizzi A, et al. Detection of myocardial iron overload by two-dimensional speckle tracking in patients with beta-thalassaemia major: a combined echocardiographic and T2* segmental CMR study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018 Feb;34(2):263-271.
158. Li SJ, Hwang YY, Ha SY, et al. Role of Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in the Quantification of Myocardial Iron Overload in Patients with Beta-Thalassemia Major. *Echocardiography* 2016 Sep;33(9):1361-7.
159. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014 Nov;100(21):1673-80.
160. Jeung MY, Germain P, Croisille P, El ghannudi S, Roy C, Gangi A. Myocardial tagging with MR imaging: overview of normal and pathologic findings. *Radiographics* 2012 Sep-Oct;32(5):1381-98.
161. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016 Aug 26;18(1):51.
162. Maceira AM, Tuset-Sanchis L, López-Garrido M, et al. Feasibility and reproducibility of feature-tracking-based strain and strain rate measures of the left ventricle in different diseases and genders. *J Magn Reson Imaging* 2018 May;47(5):1415-1425.
163. van Everdingen WM, Zweerink A, Nijveldt R, et al. Comparison of strain imaging techniques in CRT candidates: CMR tagging, CMR feature tracking and speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018 Mar;34(3):443-456.
164. Eitel I, Stiermaier T, Lange T, et al. Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for Optimized Prediction of Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018 Feb 9. pii: S1936-878X(17)31176-2.
165. Romano S, Judd RM, Kim RJ, et al. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients with Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to Ejection Fraction and Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018 Jan 12. pii: S1936-878X(17)31147-6
166. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, et al. Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015 Mar;16(3):307-15.
167. Feisst A, Kuetting DLR, Dabir D, et al. Influence of observer experience on cardiac magnetic resonance strain measurements using feature tracking and conventional tagging. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2018 Mar 6;18:46-51.
168. Seldrum S, Pierard S, Moniotte S, et al. Iron overload in polytransfused patients without heart failure is associated with subclinical alterations of systolic left ventricular function using cardiovascular magnetic resonance tagging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011 Apr 26;13:23.
169. Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077–84.
170. Ambati SR, Randolph RE, Mennitt K, et al. Longitudinal monitoring of cardiac siderosis using cardiovascular magnetic resonance T2* in patients with thalassemia major on various chelation regimens: a 6-year study. *Am J Hematol* 2013 Aug;88(8):652-6.
171. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331:567–73.
172. Piga A, Longo F, Origa R, et al. Deferasirox for cardiac siderosis in β -thalassaemia major: a multicentre, open label, prospective study. *Br J Haematol* 2014 Nov;167(3):423-6.
173. Vlachaki E, Agapidou A, Spanos G, et al. Five Years of Deferasirox Therapy for Cardiac Iron in β -Thalassemia Major. *Hemoglobin* 2015;39(5):299-304.

174. Ho PJ, Tay L, Teo J, et al. Cardiac iron load and function in transfused patients treated with deferasirox (the MILE study). *Eur J Haematol* 2017 Feb;98(2):97-105.
175. Pennell, D. J., Porter, J. B., Piga, A., et al. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs. deferoxamine for myocardial iron removal in β -thalassemia major (CORDELIA). *Blood* 2014 Mar 6;123(10):1447-54.
176. Pepe, A., Lombardi, M., Positano, V., et al. Evaluation of the efficacy of oral deferiprone in beta-thalassemia major by multislice multiecho T2*. *Eur J Haematol* 76, 183–192.
177. Pennell, D. J., Berdoukas, V., Karagiorga, M., et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in betathalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006 May 1;107(9):3738-44.
178. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006, 107:3733-3737.
179. Lal, A., Porter, J., Sweeters, N., Ng, V., et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. *Blood Cells Mol Dis* 2013 Feb;50(2):99-104.
180. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007;115:1876–1884.
181. Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al. Cardiac and hepatic iron and ejection fraction in thalassemia major: multicentre prospective comparison of combined deferiprone and deferoxamine therapy against deferiprone or deferoxamine monotherapy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013 Jan 16;15:1.
182. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008, 10:12.
183. Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E, Ladis V. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009 Jun 28;11:20.
184. Alpendurada, F., Smith, G. C., Carpenter, J. P., et al. Effects of combined deferiprone with deferoxamine on right ventricular function in thalassaemia major. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14(1): 8.
185. Pinto V, Balocco M, Ambaglio I, Derchi G, Malcovati L, Forni GL. Iron overload-related heart failure in a patient with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome reversed by intensive combined chelation therapy. *Clin Case Rep* 2015 Nov;3(11):952-4.
186. Baksi AJ, Pennell DJ. Randomized controlled trials of iron chelators for the treatment of cardiac siderosis in thalassaemia major. *Front Pharmacol* 2014 Sep 23;5:217.
187. Nichols-Vinueza DX, White MT, Powell AJ, Banka P, Neufeld EJ. MRI guided iron assessment and oral chelator use improve iron status in thalassemia major patients. *Am J Hematol* 2014 Jul;89(7):684-8.
188. Chu WC, Au WY, Lam WW. MRI of cardiac iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2012 Nov;36(5):1052-9.
189. 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 Heart J* 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.
190. Aronow WS. Management of cardiac hemochromatosis. *Arch Med Sci* 2018 Apr;14(3):560-568
191. Kramer JH, Spurney CF, Iantorno M, et al. d-Propranolol protects against oxidative stress and progressive cardiac dysfunction in iron overloaded rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2012 Sep;90(9):1257-68.

192. Thephinlap C, Phisalaphong C, Lailerd N, et al. Reversal of cardiac iron loading and dysfunction in thalassemic mice by curcuminoids. *Med Chem* 2011 Jan;7(1):62-9.
193. Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, et al. L-type Ca²⁺ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. *Nat Med* 2003; 9:1187-94.
194. Angelucci E, Urru SA, Pilo F, Piperno A. Myelodysplastic Syndromes and Iron Chelation Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; 9; e2017021
195. Januzzi JL Jr, Sakhuja R, O'donoghue M, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med* 2006;166:315-20.
196. Holzmann MJ. Clinical implications of high-sensitivity cardiac troponins. *J Intern Med* 2018 Jul;284(1):50-60.
197. Negishi K, Negishi T, Kurosawa K, et al. Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015 Apr;8(4):489-492.
198. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013 Feb;26(2):185-91.
199. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018 Feb;11(2 Pt 1):196-205.
200. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Aug 1;37(29):2315-2381.
201. Oster HS, Svorai-Litvak S, Kirgner I, et al. Myelodysplastic Syndromes Over Time: A Comparison of Two Patient Cohorts. *Isr Med Assoc J* 2018 Oct;20(10):608-612.
202. Polednak AP. Trend (1999-2009) in U.S. death rates from myelodysplastic syndromes: utility of multiple causes of death in surveillance. *Cancer Epidemiol* 2013 Oct;37(5):569-74.
203. Garadah TS, Mahdi N, Kassab S, et al. The pro-BNP Serum Level and Echocardiographic Tissue Doppler Abnormalities in Patients with Beta Thalassemia Major. *Clin Med Insights Cardiol* 2010 Dec 20;4:135-41.
204. Singh MM, Kumar R, Tewari S, et al. Determining Nt-proBNP Levels with Diastolic Dysfunction in Thalassemia Major Patients. *J Pediatr Genet* 2017 Dec;6(4):222-226.
205. Ginwalla M, AlMasoud A, Tofovic D, et al. Cardiovascular evaluation and management of iron overload cardiomyopathy in sickle cell disease. *American journal of hematology* 2018;93:E7-E9.
206. Machado RF, Hildesheim M, Mendelsohn L, et al. NT-pro brain natriuretic peptide levels and the risk of death in the cooperative study of sickle cell disease. *Br J Haematol* 2011 Aug;154(4):512-20.
207. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med* 2017 Mar;12(2):147-155.
208. Shahramian I, Razzaghian M, Ramazani AA, et al. The Correlation between Troponin and Ferritin Serum Levels in the Patients with Major Beta-Thalassemia. *Int Cardiovasc Res J* 2013 Jun;7(2):51-5.
209. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007 Dec;28(24):3076-93.
210. Kolnagou A, Natsiopoulos K, Kleantous M, et al. Liver iron and serum ferritin levels are misleading for estimating cardiac, pancreatic, splenic and total body iron load in thalassemia

- patients: factors influencing the heterogenic distribution of excess storage iron in organs as identified by MRI T2*. *Toxicol Mech Methods* 2013 Jan;23(1):48-56.
- 211.Serai SD, Trout AT, Fleck RJ, et al. Measuring liver T2* and cardiac T2* in a single acquisition. *Abdom Radiol (NY)* 2018 Sep;43(9):2303-2308.
- 212.Hanneman K, Nguyen ET, Thavendiranathan P, et al. Quantification of Myocardial Extracellular Volume Fraction with Cardiac MR Imaging in Thalassemia Major. *Radiology* 2016 Jun;279(3):720-30.
- 213.Kim PK, Hong YJ, Sakuma H, et al. Myocardial Extracellular Volume Fraction and Change in Hematocrit Level: MR Evaluation by Using T1 Mapping in an Experimental Model of Anemia. *Radiology* 2018 Jul;288(1):93-98.
- 214.Guo H, Au WY, Cheung JS, et al. Myocardial T2 quantitation in patients with iron overload at 3 Tesla. 2009 Aug;30(2):394-400.
- 215.Camargo GC, Rothstein T, Junqueira FP, et al. Comparison of myocardial T1 and T2 values in 3 T with T2* in 1.5 T in patients with iron overload and controls. *Int J Hematol* 2016 May;103(5):530-6.
- 216.Wu E, Kim D, Tosti C. Magnetic resonance assessment of iron overload by separate measurement of tissue ferritin and hemosiderin iron. *Ann New Acad Sci* 2010;1202:115–22.
- 217.Cheung J, Au W, Ha S. Reduced Transverse Relaxation Rate (RR2) for Improved Sensitivity in Monitoring Myocardial Iron in Thalassemia. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:1510–6.
- 218.Zia MI, Ghugre NR, Connelly KA, et al. Characterizing myocardial edema and hemorrhage using quantitative T2 and T2* mapping at multiple time intervals post ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012 Sep 1;5(5):566-72.
- 219.Abdel-Gadir A, Berber R, Porter JB, Quinn PD, Suri D, Kellman P, et al. Detection of metallic cobalt and chromium liver deposition following failed hip replacement using T2* and R2 magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016; 18(1):29.
- 220.van den Boomen M, Slart RHJA, Hulleman EV, et al. Native T1 reference values for nonischemic cardiomyopathies and populations with increased cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2018 Apr;47(4):891-912.
- 221.Mavrogeni SI, Markussis V, Kaklamanis L, et al. A comparison of magnetic resonance imaging and cardiac biopsy in the evaluation of heart iron overload in patients with beta-thalassemia major. *Eur J Haematol* 2005;75:241–247.
- 222.Chen MR, Ko HS, Chao TF, et al. Relation of myocardial systolic mechanics to serum ferritin level as a prognosticator in thalassemia patients undergoing repeated transfusion. *Echocardiography* 32(1):79–88
- 223.Wood JC. Guidelines for quantifying iron over-load. *Hematol Educ Program Am Soc* 2014;2014(1):210–5.