



MIOCARDIOPATIA POR SOBRECARGA DE HIERRO

TUTOR: SEBASTIAN VILLECCO.

ALUMNO: YELIANA MENDOZA HUMANEZ.

TITULO A OBTENER: ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA.

FACULTAD DE MEDICINA

24/NOV/2015

OBJETIVOS

- Identificar y reconocer los pacientes con riesgo de miocardiopatía por sobrecarga de hierro, e iniciar medidas de prevención .
- Entender los mecanismos fisiopatogenicos a través de los cuales se produce la sobrecarga de hierro.
- Reconocer e identificar las herramientas con las que podemos llegar diagnóstico de esta entidad.
- Establecer y realizar un seguimiento una vez sea necesaria la terapéutica.

Tabla de contenido

Introducción

Caso clínico

- 1- Metabolismo del hierro
- 2- Etiología
- 3- Mecanismos patogénicos
- 4- Presentación clínica
- 5- Diagnostico
- 6- Tratamiento

Bibliografía.

MIOCARDIOPATIA POR SOBRECARGA DE HIERRO

INTRODUCCION

Las concentraciones de hierro en el cuerpo estan reguladas con precisión en condiciones normales y fisiológicas; el hierro ferroso y ferrico es esenciales para el desarrollo del metabolismo celular.¹ Miocardiopatía por sobrecarga de hierro (IOC) es considerada como una entidad secundaria al acúmulo de hierro (Fe⁺) en el miocardio debido a trastornos de origen genético del metabolismo del mismo o secundaria a sobrecarga por aportes exógenos como las transfusiones múltiples, lo que conlleva a una miocardiopatía restrictiva caracterizadas por alteraciones tanto en la función sistólica y diastólica.²

palabras claves : Miocardiopatía , hemocromatosis , sobrecarga de hierro.

CASO CLINICO :

Paciente femenina de 49 años , antecedentes de trasplante renal autólogo (2002) por insuficiencia renal.

Medicación habitual : tacrolimus, ácido fólico.

inicio su cuadro clínico en el año 2010 caracterizado por astenia , adinamia, debilidad generalizada, disnea de esfuerzos, además refería lesiones ampulares en piel y cambios en la coloración de esta, al examen físico : se evidencia piel bronceada y eritema facial , examen cardiovascular normal, se realizaron laboratorios en los que destacaba Ferritina 1.680 (Vn 35 a 280 mg/ml). Ferremia 215 (Vn 60 a 170 µg/100ml). Transferrina 538 (Vn 250 a 300 µg/100 ml). % de

saturación de transferrina 75% (Vn m:50% f:30%). TGP y TGO: levemente aumentada, ecografía de abdomen normal, se realizó dosaje de porfirinas en orina de 24 hrs fue 3.562 ug/24 hrs y el índice de porfirinas plasmáticas 4.64, ecocardiograma que reporta , hipertrofia leve del ventrículo izquierdo septum 12 mm y pared posterior 12 mm , disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, con patrón de relajación prolongada, electrocardiograma con ritmo de fibrilación auricular , fc : 80 x min , sin otras alteraciones, bajo el diagnóstico de porfiria cutánea tardía para descartar la sobrecarga de hierro a nivel hepático y cardíaco se realizó RNM hepática y cardíaca con t_2^* en el que se evidenció sobrecarga leve de hierro a nivel miocárdico con t_2^* de 18 ms. Inicó tratamiento con flebotomías, evolucionando favorablemente.

1- METABOLISMO DEL HIERRO

El adulto posee entre 40 y 50 mg de Fe^{+2} por kg de peso. Se distingue de esa cantidad una fracción de Fe^{+2} esencial que forma parte de proteínas fisiológicamente relevantes, y otra fracción de depósito.

La homeostasis del Fe^{+2} está dada principalmente en cuatro tipos celulares, cada una de las cuales, desempeña un papel importante :

A -Enterocitos:

Para mantener el equilibrio hemostático se absorben de 1 – 3 mg / Fe^{+2} por día, los enterocitos duodenales contribuyen a la absorción del Fe^{+2} procedente de la ingesta dietética, después de que el Fe^{+2} se reduce en la membrana apical del enterocito es tomado en la célula a través del transportador de metal divalente 1 (DMT1) para almacenarse en forma de ferritina y eliminarse a través del metabolismo de los eritrocitos senescentes.

La exportación del Fe^{+2} de los enterocitos al plasma se hace a través del transportador ferroportina. Cada paso (reducción, absorción, almacenamiento y transferencia) está mediado por los niveles de Fe^{+2} intracelular y las necesidades sistémicas.³ (fig 1).

La regulación sistémica de la absorción del Fe^{2+} es regulada por la hormona hepcidina, la cual se une a la ferroportina e induce degradación de esta, disminuyendo así la transferencia de Fe^{2+} a partir de enterocitos a la circulación.

El Fe^{2+} liberado de los enterocitos se une a sitios libres en el plasma, a través de la proteína transportadora (transferrina); única fuente de hierro fisiológicamente disponible para las células.

En los casos en los que aumenta la saturación de transferrina el Fe^{2+} adicional se libera a la circulación y se une a compuestos de bajo peso molecular como por ejemplo el citrato (Fe^{2+} no unido a la transferrina), el cual es fácilmente absorbido por ciertos tipos de células incluyendo los hepatocitos y cardiomiocitos, la absorción del Fe^{2+} no circulante contribuye a la oxidación mediante la injuria celular; las células regulan la ingesta de Fe^{2+} unido a transferrina a través de la alteración de la expresión del receptor de superficie de transferrina (TfR1).

B -Precursores eritroides:

Son los principales sitios de utilización del Fe^{2+} , estas células expresan altos niveles de TfR1 el cual media la entrada de Fe^{2+} unido a transferrina a través de endosomas de reciclaje; cuando estos son acidificados el Fe^{2+} es liberado y exportado por el DMT1.

C-Macrófagos reticuloendoteliales :

El sistema de macrófagos reticuloendoteliales libera aproximadamente 25 mg de Fe^{2+} al día, estas obtienen la mayor parte de la Fe^{2+} de la fagocitosis de los eritrocitos senescentes. Después de la liberación del hemo el Fe^{2+} puede ser almacenado como ferritina o exportado a la circulación, la exportación a partir de células reticuloendoteliales está mediada por la ferroportina y regulada por la hepcidina.

D -Hepatocitos : Constituyen un importante sitio de almacenamiento de Fe^{2+} en forma de ferritina, tienen una función importante en la homeostasis de este como el sitio que regula la producción de hepcidina. La producción de hepcidina hepatocelular es regulada por señales que reflejan la inflamación, el estado del hierro, la actividad eritropoyética y la tensión de oxígeno.³

2-ETIOLOGIA

IOC ha sido definida como la presencia de disfunción cardiaca secundaria al aumento de los depósitos de Fe⁺ en el miocardio independientemente de otros procesos concomitantes. La sobrecarga de hierro puede ser de origen primario por el aumento de la absorción gastrointestinal de este o secundaria a el exceso de administración exógena procedente de la dieta o transfusiones⁴ (Tabla1)

2.1-AUMENTO EN LA ABSORCION DE Fe⁺: PRIMARIA

La hemocromatosis hereditaria (HC) es considerada un trastorno autosómico en el que las mutaciones de genes específicos implicados en el metabolismo del Fe⁺, causan en el organismo aumento en la absorción intestinal de éste. Es un trastorno común en la población caucásica con una prevalencia de 2- 5 por cada mil habitantes⁵.

El primer caso de HC fue publicado por trowseau⁶ en 1865, que describió un síndrome raro caracterizado por cirrosis hepática, diabetes mellitus e hiperpigmentación cutánea, posteriormente, denominado como “ Diabetes bronceada,” en 1889 en el reconocimiento de las autopsias , a través de métodos histológicos de tinción del Fe⁺ fue verificado que el pigmento del parénquima hepático se debía a depósitos excesivos de Fe⁺, posteriormente en el año 1935 Sheldon publico una serie con 311 pacientes , donde surgió la teoría de que la HCera una enfermedad hereditaria caracterizado por un aumento en la absorción de Fe⁺ en el intestino⁷.

A mediados de 1970 Simon y cols⁸ reportaron la predominancia de los antígenos HLA -A3 Y HLA –B14 en las familias afectadas, finalmente en 1996 Federer y cols⁹ describieron un gen en el cromosoma 6 p que contenía dos mutaciones en pacientes con HC que pertenecía a la familia MCHC clase I, posteriormente nombrado HFE. Se reconocen cuatro subtipos:

- a. Tipo 1 (clásica) se produce debido a mutaciones en el gen HFE en el cual se cambia el aminoácido cisteína por tirosina en el puesto 282 (C282Y) o Sustitución de aspartato por histidina en el aminoácido 63 (H63D), heredada de manera autosómica recesiva.
- b. Tipo 2 (también conocida como hemocromatosis juvenil) que resulta de mutaciones en la proteína reguladora de Fe⁺, hemojuvelina (Gen HJV), es autosómica recesiva.
- c. Tipo 3 se producen mutaciones en el receptor de transferrina (TfR2), autosómica recesiva
- d. Tipo 4 como resultado de mutaciones en el transportador de Fe⁺, ferroportina (gen SLC40A1) heredada de manera autosómica dominante.

2.2-EXCESO DE ADMINISTRACION DE HIERRO EXOGENO:

2.2.1-Sobrecarga de hierro de África: (Africanos del Sur del Sahara) esta población tienen alto consumo de Fe⁺ en la dieta como resultado del consumo de cervezas tradicionales fermentadas en bidones de acero. Se estima que cada litro de cerveza tiene entre 42 y 86 mg/ L de Fe⁺, el hierro ferroso de esta bebida es altamente biodisponible, la absorción de 2-3 mg/ día conduce a grados sustanciales de sobrecarga de Fe⁺.

Esta entidad fue descrita por primera vez en 1929 en Johannesburgo en Sudáfrica, posteriormente entre 1950 y 1980 los investigadores establecieron el vínculo entre la sobrecarga de Fe⁺ y el consumo de cerveza, se manifiesta clínicamente en adultos de mediana edad que cursan con hepatomegalia, ascitis y signos de hipertensión portal, además del antecedente del consumo de cerveza; en general, estos pacientes consumen aproximadamente más de mil litros de esta bebida a lo largo de toda su vida.

2.2.2- Administración de Fe⁺ parenteral

Se produce principalmente debido a transfusiones de sangre en repetidas ocasiones, los pacientes con α -talasemia y β - talasemia requieren transfusiones cada dos a cuatro semanas para suprimir la actividad de la médula ósea, cada unidad de sangre aporta 200 a 250 mg de Fe^{+} elemental, sumado a esto un aumento en la absorción del Fe^{+} intestinal debido a eritropoyesis ineficaz⁴ la talasemia se origina principalmente en la región del mediterráneo, oriente medio, subcontinente indio y el sudeste de Asia aproximadamente en un 30 – 40 % de la población¹⁰.

La anemia de células falciformes, ocurre en la población de ascendencia africana.¹² Aproximadamente 60 – 80 % de los pacientes con síndromes mielodisplásicos desarrollan anemia en alguna etapa de su enfermedad y 80 – 90 % requieren transfusiones de sangre que se han relacionado con el desarrollo de IOC, las complicaciones cardíacas, entre ellas las arritmias son la principal causa de muerte de estos pacientes¹³.

3-MECANISMOS PATOGENICOS

En situaciones de sobrecarga de Fe^{+} , la transferrina, cuya saturación normal es 30 %, se encuentra totalmente saturada, y el Fe^{+} no unido a esta es transformado en sustancias tóxicas. La captación del Fe^{+} celular no unido a transferrina no es controlado por el mecanismo de retroalimentación negativo, lo que en combinación con la falta de un mecanismo que regule la excreción de Fe^{+} conduce a la acumulación intracelular de este.¹⁴

El Fe^{+} intracelular se puede dividir en no disponible o fuertemente unido a proteínas, que incluye Fe^{+} precipitado en hidróxido férrico o complejos Fe^{+} ferritina y el Fe^{+} libre que se encuentra fácilmente disponibles para reacciones tipo fenton mediante el cual la conversión de Fe^{+} reducido en Fe^{+} oxidado genera diversos radicales libres; la generación de radicales libres es minimizada por un repertorio de mecanismos enzimáticos oxidantes y no oxidantes,¹⁵ cuando

los niveles de Fe⁺ se elevan crónicamente, conduce al agotamiento de los mecanismos antioxidantes y al aumento del daño celular debido a la oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.¹⁶

3.1-DAÑO MIOCARDICO INDUCIDO POR LA SOBRECARGA DE Fe⁺

En condiciones de sobrecarga de Fe⁺, el Fe⁺ no unido a transferrina ingresa a los cardiomicitos através de los canales de calcio lento (LTCCs) y el DMT1, lo que conduce a la sobrecarga de hierro miocárdico.

El Fe⁺ produce desaceleración de la corriente de calcio lo que induce a un aumento en el tiempo integral de este y disminución de su flujo lo cual conlleva a disfunción diastólica presente en los primeros estadios de esta entidad¹⁷, con el aumento de la concentración de Fe⁺ asociado a la progresión de la enfermedad, el flujo de Ca⁺ disminuye a medida que compite con el ion ferroso, que finalmente conlleva disfunción sistólica característico de los estadios avanzados de la enfermedad. (Fig 2)

La excitación y contracción cardiacas son altamente sensibles a los cambios en la oxidación celular,¹⁸ con el aumento del estrés oxidativo en el retículo sarcoplasmico (RS) se filtra Ca⁺ através de los receptores de rianodona, se inhibe la actividad del Ca⁺ ATPasa (SERCA), las corrientes del intercambiador de sodio (Na⁺) por el Ca⁺ se incrementan, los LTCCs se reducen, el Na⁺ al igual que el potasio (K⁺) pueden disminuir o aumentar sus concentraciones¹⁹ (fig 3), lo que origina un decremento sistólico de Ca⁺ y un incremento diastólico de éste, como producto final se pueden desencadenar alteraciones en la conducción y muerte súbita. Kenneth A y cols demostraron que en cobayas hembras a las que les inyectaba 0.083 g / kg de Fe⁺ dextrano intraperitoneal, se evidenció una alta incidencia de muerte súbita en dichos animales experimentales.²⁰

Se ha evidenciado que la IOC produce en animales experimentales, cambios electrofisiológicos como ensanchamiento del intervalo QRS, bradicardia, o prolongación del intervalo PR (fig 4), secundario a que el estrés oxidativo reduce

las corrientes de Na⁺ debido a la fibrosis intersticial producida por la sobrecarga de Fe⁺.²¹

La disposición del hierro en el miocardio es heterogénea, la muerte súbita y la predisposición a las arritmias puede estar dada mediante el aumento de la heterogeneidad de la repolarización ventricular y la dispersión del intervalo QT que se correlaciona linealmente con la sobrecarga de Fe⁺.²²

Durante la progresión de la enfermedad el hierro se deposita en el epicardio, la pared ventricular y los músculos papilares, hasta finalmente depositarse en el miocardio auricular.²⁻¹⁴⁻²²

Además de la disfunción miocárdica directa la sobrecarga de Fe⁺ también puede afectar el corazón indirectamente a través de sus efectos en otros órganos como la disfunción hepática, endocrinopatías, déficit inmunológico¹⁰

4- PRESENTACION CLINICA

Debido al amplio espectro de etiologías para la IOC los síntomas pueden ser muy variado los depósitos de hierro pueden estar presente en múltiples tejidos. Desde el punto de vista cardiovascular, los síntomas más frecuentes son los de insuficiencia cardiaca congestiva predominantemente derecha, el dolor precordial es infrecuente, en algunos casos pueden presentarse palpitaciones.⁴

Dentro de las manifestaciones extra cardiacas pueden cursar con dolor abdominal en hipocondrio derecho, artralgias, condrocacalcosos, disfunción sexual, pigmentación de la piel, los síntomas y signos de la enfermedad se producen como consecuencia del depósito progresivo de Fe⁺ en distintos órganos: hígado, páncreas, corazón, articulaciones, hipófisis.¹⁰ (tabla 2)

4.1- Expresión fenotípica.

La IOC es mucho más frecuente en las formas secundarias de sobrecarga de Fe⁺ que en las formas primarias. Han sido reconocido dos fenotipos: Fenotipo

dilatado, caracterizado por un proceso de remodelación del ventrículo izquierdo que conduce a dilatación y disminución de la fracción de eyección (FEY) y el fenotipo restrictivo caracterizado por disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con alteraciones en el patrón de llenado del ventrículo izquierdo y FEY conservada, ambos pueden intercurrir con trastornos de la conducción y arritmias²³

5-DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la IOC está basado en una cuidadosa historia clínica y un detallado examen físico. La función del cardiólogo como interconsultor es determinar si el paciente presenta IOC junto con los hallazgos relacionados con la causa de la sobrecarga férrica o lesión inducida por hierro, la pigmentación típica de la piel se ve generalmente en asociación a la sobrecarga férrica moderada o grave y es prácticamente el único signo específico de la sobrecarga de hierro, estudios bioquímicos y genéticos, con el apoyo en las diversas modalidades de imagen, y la biopsia endomiocárdica son útiles en todos los casos²⁻¹⁰(grafico1)

5.1- Marcadores bioquímicos: Son indicadores de sobrecarga de Fe+ la saturación en plasma de transferrina de 55% y en sangre el valor de ferritina superior a 200 mg /dl en la pre menopausia y 300mg / dl en la posmenopausia y varones²⁴ Los valores de ferritina sérica también podrían ser útiles para el diagnóstico en las formas secundarias, sin embargo, los niveles de ferritina también pueden resultar elevados en otros procesos inflamatorios y/o infecciosos por lo tanto no son considerados específicos.⁴⁻¹⁰ Se puede necesitar pruebas genéticas para el diagnóstico o la confirmación de los trastornos hereditarios (mutaciones principalmente del grupo de genes de la globina, previo a la realización de electroforesis de hemoglobina), y en hemocromatosis hereditaria (mutaciones de HFE, HJV, HAMP, TfR2, o genes SLC40A1). Los niveles de péptido natriuretico (BNP) son válidos para pronóstico y seguimiento.²⁵

5.2- Electrocardiograma y Radiografía de tórax.

El electrocardiograma de reposo (ECG) permite evaluar alteraciones en la conducción interventricular, arritmias supraventriculares y alteraciones en la conducción A-V, pueden evidenciarse anomalías del ST-T prolongación del QT La

radiografía de tórax puede revelar incremento en la silueta cardiaca, signos de congestión pulmonar, o signos de hipertensión pulmonar (HTP).¹⁰

5.3- Ecocardiograma transtoraxico.

La evaluación ecocardiográfica nos aporta información importante en la valoración de las cavidades ventriculares, tamaño y función sistodiastolica. Anomalías del llenado ventricular han sido descritas en la fase subclínica de la enfermedad, es posible la evaluación de la función diastólica a través del doppler pulsado en el flujo transmitral (onda E y A), el doppler tisular (DT) y la velocidad de deformación miocárdica, así como la estimación de la presión sistólica en la arteria pulmonar a través de la regurgitación tricuspídea.²⁶ Las anomalías del movimiento de las paredes son fácilmente detectables con DT, pese a presentar una FEY conservada, también representan un signo precoz de enfermedad cardiaca.²⁷

Los criterios ecocardiográficos para la IOC son indistinguibles de cualquier otra miocardiopatía, por lo que deben ser tomados en el contexto clínico.²⁸

5.4-Resonancia magnética cardiaca (RNMc)

Actualmente es el único método no invasivo con el potencial para evaluar cuantitativamente la sobrecarga de Fe⁺²⁹.

El uso de la RNMc ha revolucionado el manejo clínico de las pacientes con condiciones que induce a IOC.

El método inicialmente propuesto para detectar IOC a través de la técnica Spin Echo, resulto útil para la cuantificación del Fe⁺ hepático , pero insatisfactoria para la medición del Fe⁺ miocárdico debido a falencias y limitaciones en la calidad de la imagen, artefactos por el movimiento y ruido; Posteriormente, Anderson y cols³¹ en el año 2001 proponen una técnica que fue mejorada por Westwook y cols;³² la RNMc con T2 estrella (t2*) método con el cual se puede llegar a un diagnóstico preciso, cuantificación de depósitos férricos en el miocardio y hepático, la evolución y el seguimiento de la

respuesta terapéutica, a tal punto que ha sido atribuida a una disminución de la mortalidad en pacientes con talasemia debido a la introducción de este método.³³

La RNM detecta automáticamente, el Fe⁺ almacenado en forma de hemosiderina y ferritina a través de métodos paramagnéticos, la interacción con los núcleos de hidrogeno en el agua de los tejidos cercanos produce cambios en la intensidad de la señal, si aparecen áreas "negras" en el miocardio, antes de los 20 ms, pone de manifiesto la presencia de depósitos patológicos de hierro, se evidencia el acortamiento en los tiempos de relajación T1-T2 y T2*; los valores normales de T2* cardiacos van desde 52 ± 20 Mseg³⁴. (Fig 5)

La secuencia de T2* tienen mayor sensibilidad debido a que es el resultado del tiempo de relajación (T2) y la falta de homogeneidad magnética (T2') en esta forma:

$$1/T2^*: 1/T2+T2'$$

Inicialmente la percepción y la reproductibilidad de las imágenes con este método se veía afectada³⁰ debido a que requería de nueve adquisiciones individuales de imagen para el corazón y el hígado, cada uno de los cuales, necesitaba de períodos de apnea por parte del paciente, lo cual constituía un problema en algunos pacientes; Posteriormente, el desarrollo de la secuencia multi echo permitió que todas las imágenes fueran captadas con un solo período de apnea.³²

Se ha evidenciado que los pacientes que tienen un t2 * <20 mg tienen alta probabilidad de desarrollar insuficiencia cardiaca y/o arritmias, sin embargo, una medida de t2* de 10 tiene una sensibilidad de 97% y una especificidad del 83% para predecir eventos adversos.³⁵

Técnicamente el análisis del T2 * se restringe al tabique interventricular para evitar la generación de artefactos por la pared anterior, los vasos y el pulmón, ya que se ha demostrado que es un sitio en el cual se adquiere una representación adecuada del hierro intramiocardiaco, (En un eje corto medio ventricular se adquiere y una región homogénea de interés (ROI) que abarca regiones tanto epicardicas y endocárdicas³⁶ (Fig 6).

La RNMc puede proporcionar información precisa y reproducible de las medidas de fracción de eyección los volúmenes ventriculares y la masa ventricular, útiles en el seguimiento y pronóstico de esta entidad.³⁷

5.5- Biopsia endomiocárdica

La biopsia endomiocárdica no es utilizada de rutina pero permite una evaluación histológica de los depósitos de Fe⁺ en los tejidos y la evaluación de órganos diana, teniendo en cuenta a los riesgos inherentes a esta misma, ha sido delegada a un segundo lugar por la evaluación por RNMc.¹⁰

El grado de infiltración de hierro en el miocardio se evalúa mejor mediante la tinción de Perls Prusina, los depósitos de hierro aparecen a nivel sarcoplásmico alrededor del núcleo y posteriormente se extienden a todo este.⁴(Fig 7)

6- TRATAMIENTO DE IOC

La sobrecarga de Fe⁺ es un proceso lento, acumulativo, el diagnóstico debe ser precoz, y la terapéutica debe ser preventiva para evitar el fallo multiorgánico.

El tratamiento estándar incluye, plan dietario, flebotomía y quelantes de Fe⁺.⁴

Con el fin de estadificar clínicamente la gravedad de IOC se ha dividido en tres categorías basadas en la medición T2*²⁹

- 1- T2* >20 ms (zona verde) son aquellos pacientes que están bajo riesgo inminente de desarrollar IOC.
- 2- T2* DE 20 – 10 ms (zona amarilla) aquellos pacientes que están en riesgo intermedio de ICC.
- 3- T2* <10 ms (zona roja) pacientes con alto riesgo de descompensación cardíaca y necesidad de revisión e intensificación en la terapéutica.

6.1 Tratamiento dietetico

Las intervenciones dieteticas para la sobrecarga de hierro son consideradas ya que dieta puede llegar a administrarse en pctes con absorcion anormal al Fe⁺ de 0.5- 1.0 mg / dia en comparacion con los 200 - 250 mg que pueden ser eliminados con la flebotomia semanal⁴⁻³⁹

6.2 Flebotomia.

Es el gold estándar terapuetico en caso de HC , induce anemia iatrogenica mediante la eliminacion de 400 a 500 ml de sangre 200-250 mg de hierro en cada sesion, en comienzos de la enfermedad puede ser necesario una o dos sesiones a la semana con el fin de obtener valores de ferritina por debajo de 20 ng / dl,⁴⁰ en el tratameinto de mantenimiento se requiere 3 o 4 sesiones poraño en hombres y en mujeres 1 o 2 sesiones .

Se ha evidenciado que en paciente con IOC avanzada la flebotomia puede revertir la disfuncion ventricular.³⁹

6.3 Agentes quelantes : La flebotomia no es util en aquellos pacientes con anemia hemolitica o con inestabilidad hemodinamica significativa, es en estos casos en los que la terapia quelante resulta efectiva, la cual es el gold estandar de tratamiento en sobrecarga de hierro secundaria.

Los objetivos de ésta son disminuir las concentraciones de Fe⁺ tisular a niveles seguros mediante el balance negativo de este.⁴⁰ Se ha demostrado que los agentes quelantes ya sea de uso endovenoso debido a su gran peso molecular (deferroxamina: DFO) o via oral (deferiprona (DFP) o deferasirox(DFX)) previenen las arritmias ventriculares y han demostrado reducir la mortalidad.⁴¹⁻⁴²

La detoxificacion requiere de la union estable de los seis sitios de coordinacion del Fe⁺ con el quelante, lo que conlleva a la prevencion del ciclo de oxidacion reduccion. Los quelantes hexadentados, que tiene seis sitios de unión, tienen una química de coordinación más estable que los quelantes bidentados, que tienen sólo dos sitios de coordinación activos y por lo tanto requieren tres moléculas quelantes de hierro para cada átomo⁴³(Fig 8)

6.3.1-Deferroxamina: Aprobada en ensayos clínicos es una molécula quelante altamente específica se une al hierro liberado del sistema reticuloendotelial, después del catabolismo de los eritrocitos senescentes, las dosis para uso intravenoso o subcutáneo son 20 -50 mg /kg / día tiene una vida media corta en plasma de 20 – 30 min , se debe administrar durante un periodo de 8 – 10 hrs al día durante 5 a 7 días a la semana , se excreta por la orina⁴⁴ .

Anderson⁴² y cols demostraron que con el uso de DFO la sobrecarga de Fe+miocárdica , suele ser reversible en el seguimiento de los pacientes con RNMc con t2* se evidenció mejoría en los volúmenes y la función ventricular, también demostró que la regresión de la sobrecarga de Fe+ miocárdica es más lenta que la hepática.

Los efectos secundarios son alteraciones esqueléticas, irritación en el sitio de punción para la infusión, retraso en el crecimiento, alteraciones oculares y auditivas. Los inconvenientes para la administración parenteral, las complicaciones infecciosas conducen a disminución en su eficacia lo que induce a progresión de la enfermedad por sobrecarga de Fe+.⁴⁴

6.3.2- Deferipirona (DFP): Es un quelante oral , está aprobado en Europa y otros países, de uso cuando la terapia con DFO está contraindicada o no es útil. Es un quelante de Fe+ bidentado la dosis de uso es 75-100 mg/ kg /día dividida en 3 dosis⁴⁵ . varios autores demostraron una mayor protección cardíaca y que la supervivencia libre de enfermedad fue superior con DFP que con DFO⁴⁶⁻⁴⁷

La terapia con DFP debe ser seguida de cerca ya que se pueden presentar reacciones adversas como agranulocitosis, neutropenia y trastornos gastrointestinales⁴⁴ .

6.3.3-Deferasirox (DFX): Es el quelante más recientemente introducido en el mercado, un tridentado que forma complejos 2:1, de administración oral con una dosis de una vez al día de 20 a 40 mg / kg / día , La vida media plasmática de DFX es 16-18 horas , y se excreta predominantemente en las secreciones biliares.

Puede producir insuficiencia renal, hepática, hemorragia gastrointestinal y plaquetopenia.⁴⁸

Actualmente, en los pacientes en los que el tratamiento con un único quelante del Fe⁺ no conduzca a beneficios terapéuticos, la intensidad de la quelación se puede optar por varias opciones, incluyendo el aumento de la duración de la exposición al quelante, el aumento a la dosis máxima tolerada o la combinación de agentes quelantes⁴¹.

6.4-Antioxidantes y bloqueadores de los canales de calcio

Con el reconocimiento de que los LTCCs participan como transportadores de Fe⁺ en condiciones de sobrecarga abrió la posibilidad de utilizar los bloqueantes de los canales de calcio (BCC) como terapéutica en la IOC, junto con el tratamiento quelante .

El tratamiento con BCC puede ser eficaz en estadios iniciales de la enfermedad, mediante la disminución de la absorción del hierro en los tejidos y prevención de la progresión de la enfermedad, salvo en los estadios avanzados con fenotipo dilatado su uso puede estar limitado debido a su efecto inotrópico y cronotrópico negativo.¹⁹ El bloqueo de los LTCCs no solo bloquea la entrada de Fe⁺ sino que también mejora el llenado ventricular mejorando así la función diastólica,⁴⁹ pueden facilitar la perfusión miocárdica microvascular por vasodilatación de las arteriolas al tiempo que mejora la función endotelial coronaria por poseer propiedades antioxidantes.⁵⁰ (fig 9)

La terapia antioxidante ha demostrado beneficio en la disminución del estrés oxidativo y la inflamación.¹⁹

7-Transplante cardiaco

En pacientes con IOC en clase funcional IV NYH(New York Heart Association) más síntomas refractarios de insuficiencia cardíaca, pese a la terapéutica médica agresiva incluida la terapia de resincronización cardíaca (TRCD) el transplante

cardiaco resulta una medida razonable para prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. Caines y cols⁵² realizaron una revisión en 16 pacientes con trasplante cardiaco por IOC de origen primario y secundario en el periodo transcurrido entre 1967 y 2003 con una mediana de edad de 31 años, evidencio una tasa de supervivencia de 41% a los 10 años, tambien demostro que la principal causa de morbimortalidad despues del trasplante fueron los procesos infecciosos, ademas es necesario una terapia de quelacion agresiva para evitar la sobrecarga del injerto⁵².

Tabla 1 - CONDICIONES QUE CONDUCE A SOBRECARGA DE HIERRO (tomado de 4)

- PRIMARIAS**
- HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA
- SECUNDARIAS**
- ANEMIAS HEREDITARIAS:
 - Hemoglobinopatias
 - +Talasemias
- +Enf. de células falciformes
- ANEMIAS ADQUIRIDAS
- Sindromes mielodisplasicos.
 - Mielofibrosis
 - Anemia aplasica
 - Leucemias.
 - Trastornos mielo proliferativos.
 - Trasplante de células madres.
 - Enfermedad renal crónica
- OTRAS CONDICIONES**
- ENFERMEDAD HEPATICA
 - +porfiria cutánea tardia
 - +Hepatitis C
 - +Hepatitis B
 - Ataxia de fedreich
 - Aceruloplasminemia.
 - Aumento de ingesta alimentaria.

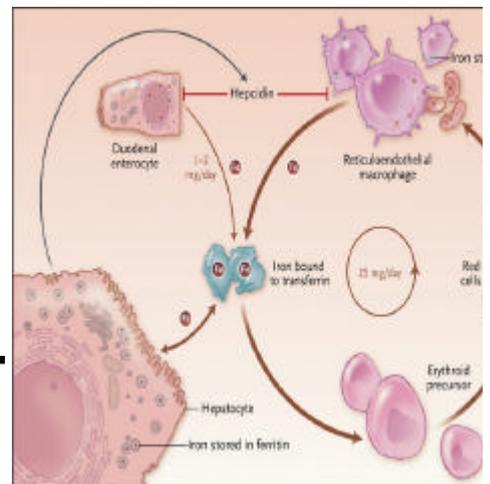


FIG. 2 DIFERENCIACION ELECTROFISIOLÓGICA DE ALGUNAS AVANZAR EN (MODIFICADO)

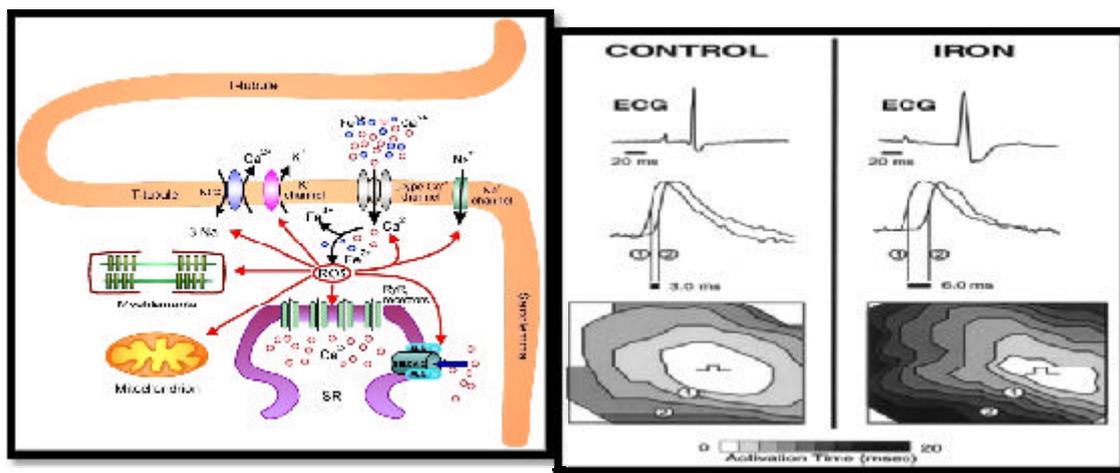


FIG 4- PROLONGACIÓN DE LOS INTERVALOS PR Y QRS EN UN / EXPERIMENTAL CON IOC (DERECHA) EN COMPARACIÓN CON UN CC DE LA MISMA EDAD. POTENCIALES DE ACCIÓN (CENTRO) DE DOS EQUIDISTANTES REVELAN LA ACTIVACIÓN RETARDADA EN IOC. CO DEMUESTRA EL HACINAMIENTO DE CONTORNO LÍNEAS, LOS MAP ISÓCRONAS TAMBIÉN REVELAN LA LENTA PROPAGACIÓN DEL IMPULSO LOS CORAZONES CON SOBRECARGA DE HIERRO EN COMPARACIÓN CC CONTROLES (TOMADO DE 21)

Tabla 2 – SINTOMATOLOGIA (tomado de 51)

ASINTOMATICOS

- Como hallazgo alteraciones en las pruebas de funcion hepatica, alteraciones en el metabolismo del hierro
- Identificacion por secreenig familiar .

SINTOMAS INESPECIFICOS .

- Debilidad generalizada
- Letargia
- Astenia- adinamia .

SINTOMAS ESPECIFICOS – ORGANO RELACIONADO

- Dolor abdominal (HEPATOMEGALIA)
- Artralgias
- Diabetes
- Amenorrea
- Disminucion de la libido
- insuficiencia cardiaca
- Aritmias

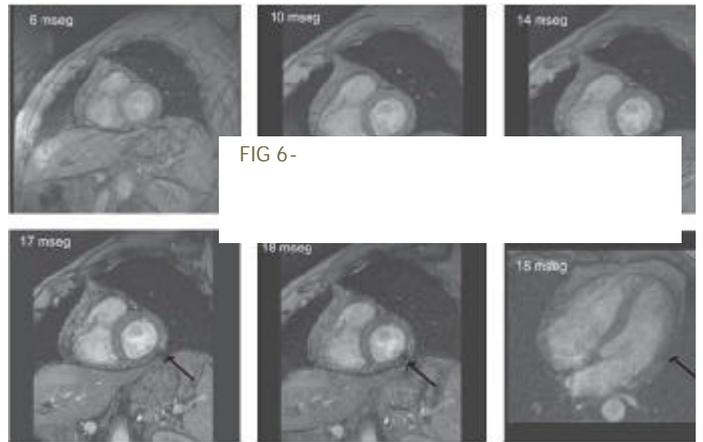
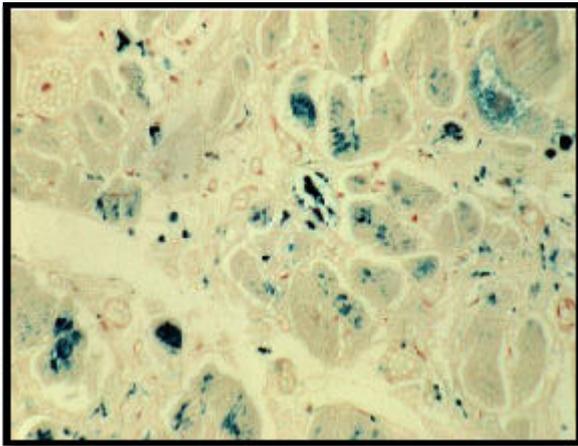
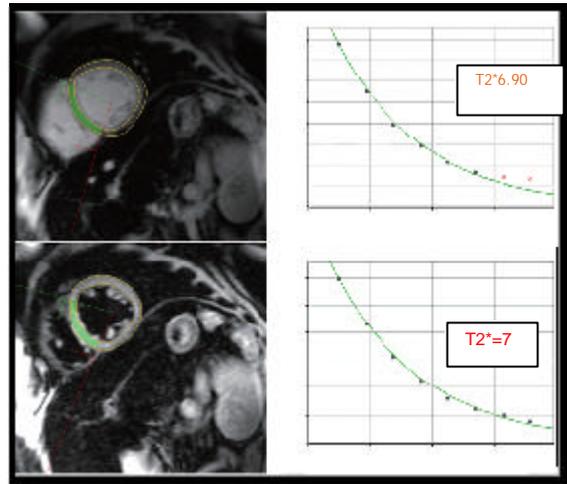
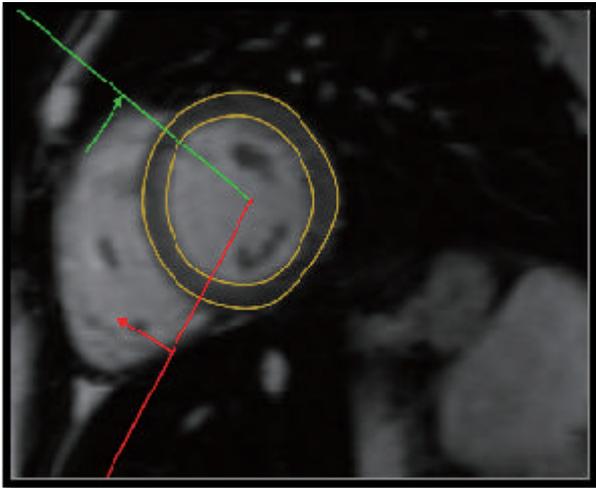
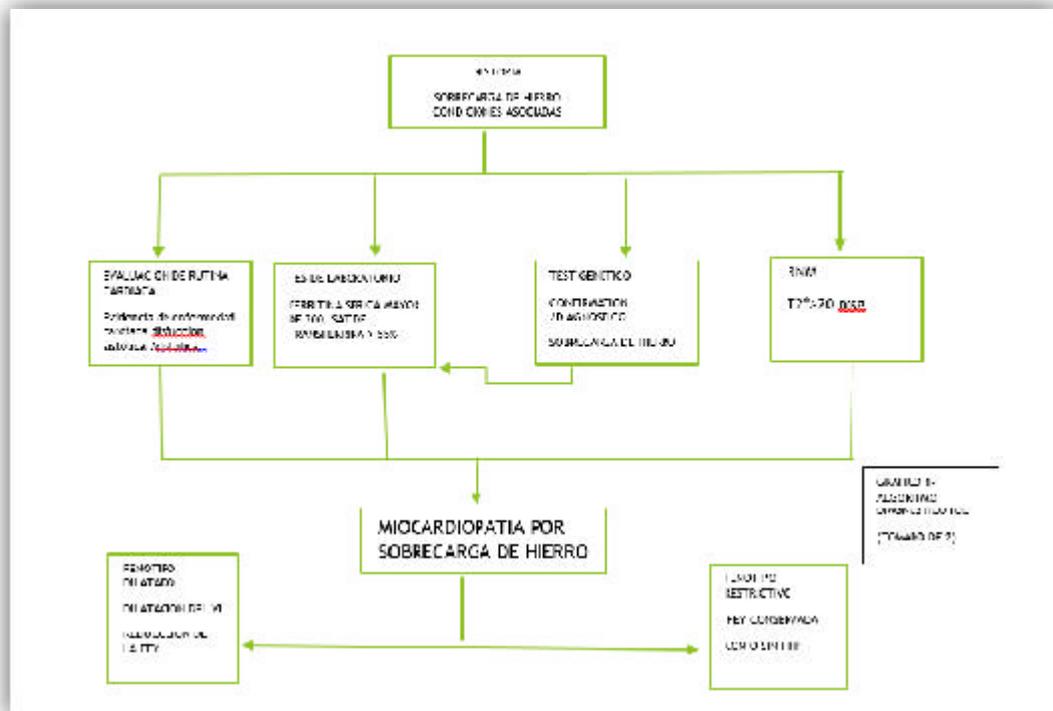


Fig 7 **Biopsia endomiocárdica .**



(tomado de 38)

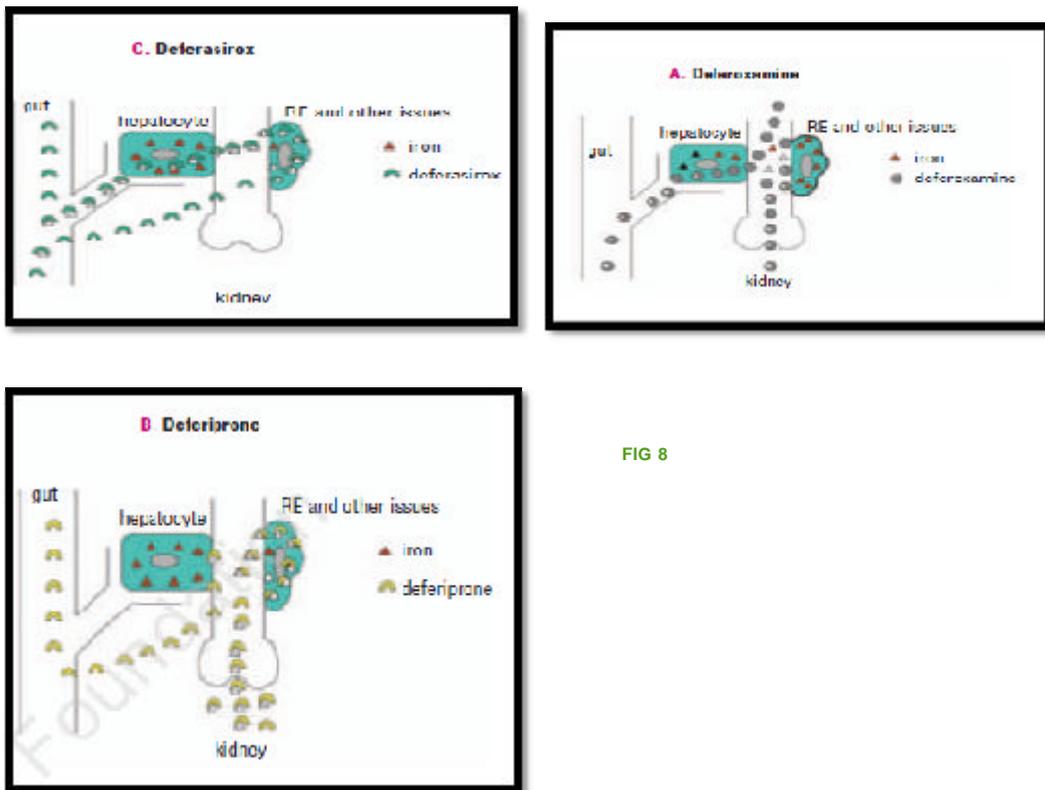


FIG 8

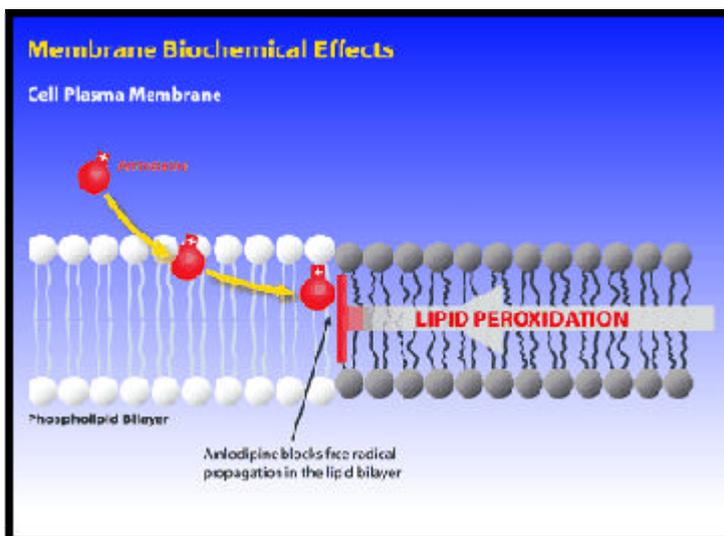


FIG 9

CONCLUSIONES

La miocardipatia por sobrecarga de hierro es una entidad poco frecuente y poco diagnosticada , debe ser sospechada en el contexto clinico de la enfermedad de base; para el manejo es necesario el trabajo de un equipo multidisciplinario debido a la repercusion en diferentes organos,

El hecho de contar con las herrameintas para el diagnostico y tratamiento oportuno depende de la evolucion clinica y curso de esta de esta patologia .

BIBLIOGRAFIA

- 1- Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism, *Adv Exp Med Biol.* 2014; 844:201-25. Doi: 10.1007/978-1-4939-2095-2_10.
- 2- Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice *Circulation.* 2011 Nov 15; 124(20):2253-63. Doi: 10.1161/circulationAHA111.050773.
- 3- Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med.* 2012 Jan 26; 366(4):348-59. Doi: 10.1056/NEJMra1004967.

- 4- Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 21; 56(13):1001-12. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.083.
- 5- Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood*. 2005 Dec 1; 106(12):3710-7. Epub 2005 Jul.
- 6- Trouseu A. Glycosurie, diabète sucré. *Clin Méd Hôtel-Dieu Paris* 1865; 2(2):663-98.
- 7- Shah YM, Matsubara T, Ito S, Yim SH, Gonzalez FJ. Intestinal hypoxia-inducible transcription factors are essential for iron absorption following iron deficiency. *Cell Metab* 2009; 9:152-164
- 8- Sheldon JH. *Haemochromatosis*. London: Oxford University Press; 1935.
- 9- Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic haemochromatosis. *Gut* 1976; 17(5):332-4
- 10- Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Card Fail*. 2010 Nov; 16 (11):888-900. Doi: 10.1016/j.cardfail.2010.05.009. Epub 2010 Jul 3
- 11- Gordeuk VR. African iron overload. *Semin Hematol*. 2002 Oct; 39(4):263-
- 12- Fujita N, Sugimoto R, Urawa N. Hepatic iron accumulation is associated with disease progression and resistance to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1886-93
- 13- Mavrogeni S, Pepe A, Lombardi M. Evaluation of myocardial iron overload using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Hellenic J Cardiol*. 2011 Sep-Oct; 52(5):385-90.
- 14- Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev*. 2008; 22(suppl 2):S14-S2
- 15- Lee DH, Jacobs DR Jr. Serum markers of stored body iron are not appropriate markers of health effects of iron: a focus on serum ferritin. *Med Hypotheses*. 2004; 62(3):442-5
- 16- Eaton JW, Qian M. Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Radical Biology & Medicine*, Vol. 32, No. 9, pp. 833-840, 2002.
- 17- Tsushima RG, Wickenden AD, Bouchard RA, Oudit GY, Liu PP, et al. Modulation of iron uptake in heart by L-type Ca²⁺ channel modifiers: possible implications in iron overload. *Circ Res*. 1999 Jun 11;84(11):1302-9.
- 18- Cheng CF, Lian WS. Prooxidant mechanisms in iron overload cardiomyopathy. *Biomed Res Int*. 2013;2013:740573. doi: 10.1155/2013/740573. Epub 2013 Nov 19.
- 19- Oudit GY, Trivieri MG, Khaper N, Liu PP, et al. Role of L-type Ca²⁺ channels in iron transport and iron-overload cardiomyopathy. *J Mol Med (Berl)*. 2006 May;84(5):349-64. Epub 2006 Apr 8

- 20-Schwartz KA, Li Z, Schwartz DE, Cooper TG, Braselton WE. Earliest cardiac toxicity induced by iron overload selectively inhibits electrical conduction *J Appl Physiol* (1985). 2002 Aug;93(2):746-51.
- 21- Laurita KR, Chuck ET, Yang T, Dong WQ, Kuryshev YA, Brittenham GM, Rosenbaum DS, Brown AM Optical mapping reveals conduction slowing and impulse block in iron-overload cardiomyopathy. *J Lab Clin Med*. 2003 Aug;142(2):83-9.
- 22-Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med*. 1971 Aug; 51(2):209-21.
- 23-Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, Hahalis G, Hamodraka E et al .Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail*. 2010 May; 3(3):451-8. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.913863.
- 24-Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005; 143:517–21.
- 25-Kremastinos DT, Tsiapras DP, Kostopoulou AG, Hamodraka ES, et al. NT-proBNP levels and diastolic dysfunction in beta-thalassaemia major patients. *Eur J Heart Fail*. 2007 May; 9(5):531-6. Epub 2007 Feb 21.
- 26-Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, et al .Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 30; 49(4):472-9. Epub 2007 Jan 16.
- 27-Vogel M, Anderson LJ, Holden S, Deanfield JE, Pennell DJ, et al. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2003 Jan; 24(1):113-9.
- 28-Nihoyannopoulos P1, Dawson D. Restrictive cardiomyopathies. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Dec; 10(8):iii23-33. Doi: 10.1093/ejechocard/jep156.
- 29-Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol*. 2007 May; 14(3):183-90.
- 30-Kaltwasser JP, Gottschalk R, Schalk KP, Hartl W. Non-invasive quantitation of liver iron-overload by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol*. 1990 Mar; 74(3):360-3.
- 31-Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, et al .Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001 Dec; 22(23):2171-9.
- 32-Westwood M , Anderson LJ, Firmin DN, Gatehouse PD, Charrier CC, et al. A single breath-hold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload *J Magn Reson Imaging* 2003 Jul; 18 (1): 33-9.

- 33-**Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, et al. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008 Sep 25; 10:42. Doi: 10.1186/1532-429X-10-42.
- 34-**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. Doi: 10.1002/clc.20310
- 35-**Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009 Nov 17; 120(20):1961-8. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874487. Epub 2009 Oct 2.
- 36-**He T Cardiovascular magnetic resonance T2* for tissue iron assessment in the heart. *Quant Imaging Med Surg*. 2014 Oct; 4(5):407-12. Doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2014.10.05.
- 37-**Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 6; 54(15):1407-24. Doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.094.
- 38-**Berdoukas V, Coates TD2, Cabantchik ZI3. Iron and oxidative stress in cardiomyopathy in thalassemia. *Free Radic Biol Med*. 2015 Nov; 88(Pt A):3-9. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.019. Epub 2015 Jul 26.
- 39-**Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011 Jul; 54(1):328-43. Doi: 10.1002/hep.24330.
- 40-**Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Hematology* 2001; 115:239–52.
- 41-**Davis BA, Porter JB: Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood* 2000, 95:122
- 42-**Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, 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, 127:348-55
- 43-**Hershko C. Oral iron chelators: new opportunities and new dilemmas *Haematologica*. 2006 Oct; 91(10):1307-12.
- 44-**Saliba AN, Harb AR, Taher AT. Iron chelation therapy in transfusion-dependent thalassemia patients: current strategies and future directions. *J Blood Med*. 2015 Jun 17; 6:197-209. doi: 10.2147/JBM.S72463

- 45-** Agency EM. Ferriprox: EPAR – Product Information. 2009.2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000236/WC500022050.pdf.
- 46-** Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or Deferipronetreated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006;107(9):3733–3737
- 47-** Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica*. 2003; 88(5):489–496.
- 48-** Hoffbrand, A.V., Taher, A., Cappellini, M.D., 2012 how I treat transfusional iron overload. *Blood*. 120, 3657-3669
- 49-** Ouzounian M, Lee DS, Liu PP. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5:375e86.
- 50-** Mason RP¹, Marche P, Hintze TH. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol*. 2003 Dec; 23(12):2155-63. Epub 2003 Sep 25.
- 51-** Bacon BR¹, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011 Jul; 54(1):328-43. Doi: 10.1002/hep.24330
- 52-** Caines AE, Kpodonu J, Massad MG, Chaer R, Evans A, Cardiac transplantation in patients with iron overload cardiomyopathy *J Heart Lung Transplant*. 2005 Apr; 24(4):486-8.
- 53-** Corbella F, Rivas C, Dragonetti I, Eyhermendi E, Calo C. Hemocromatosis primaria. Detección precoz de compromiso miocárdico a través de la resonancia magnética cardíaca *Rev Argent cardiol* 2009; 77:56-59.