



Revista argentina de cardiología

ISSN: 0034-7000

ISSN: 1850-3748

Sociedad Argentina de Cardiología

ALADIO, J. MARTÍN; YAMASATO, FLORENCIA; SAAD, ARIEL K.; SORDÁ, JUAN; GROSSO, OSCAR; GONZÁLEZ BALLERGA, ESTEBAN; DARUICH, JORGE; BERENSZTEIN, SARA

Ecografía Doppler *strain* 2D en la evaluación de la función ventricular en pacientes con diagnóstico reciente de hemocromatosis hereditaria

Revista argentina de cardiología, vol. 87, núm. 6, 2019, Noviembre-Diciembre, pp. 449-455

Sociedad Argentina de Cardiología

DOI: <https://doi.org/10.7775/rac.es.v87.i6.16591>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305364010007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org  
UAEM

Sistema de Información Científica Redalyc  
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Ecografía Doppler *strain* 2D en la evaluación de la función ventricular en pacientes con diagnóstico reciente de hemocromatosis hereditaria

*Two-dimensional Strain Echocardiography in the Evaluation of Ventricular Function in Patients with Newly Diagnosed Hereditary Hemochromatosis*

J. MARTÍN ALADIO<sup>1,2</sup>, FLORENCIA YAMASATO<sup>3</sup>, ARIEL K. SAAD<sup>1</sup>, JUAN SORDÁ<sup>3</sup>, OSCAR GROSSO<sup>1</sup>, ESTEBAN GONZÁLEZ BALLERGA<sup>3</sup>, JORGE DARUICH<sup>3</sup>, SARA BERENSZTEIN<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad genética que genera una sobrecarga sistémica de hierro, y en etapas avanzadas, puede afectar el corazón. El compromiso miocárdico precoz por esta enfermedad no ha sido suficientemente investigado.

**Objetivo:** Comparar mediante ecocardiografía Doppler convencional y *strain* 2D un grupo de pacientes con diagnóstico reciente de hemocromatosis hereditaria vs. un grupo control.

**Material y métodos:** Se estudiaron pacientes con diagnóstico reciente de hemocromatosis hereditaria, no tratados. Se les realizó un ecocardiograma Doppler convencional y con *strain* bidimensional para evaluar la deformación longitudinal, radial y circunferencial, y el giro y torsión del ventrículo izquierdo.

**Resultados:** Participaron 23 varones con hemocromatosis hereditaria ( $46 \pm 18$  años) y 20 sujetos control ( $45 \pm 15$  años). No hubo diferencias en los espesores y tamaños ventriculares. Los pacientes con hemocromatosis hereditaria tuvieron una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor ( $59 \pm 4\%$  vs.  $62 \pm 4\%$ ;  $p = 0,01$ ). No hubo diferencias en cuanto a ESPAM, TAPSE u onda s' del ventrículo izquierdo. Se observó una disminución significativa del *strain* en los pacientes con HH, con mayor compromiso de la deformación radial ( $37 \pm 12\%$  vs.  $55 \pm 17\%$ ;  $p = 0,01$ ) y circunferencial ( $-19,5 \pm 2,8\%$  vs.  $-22,5 \pm 2,8\%$ ;  $p = 0,001$ ), y, en menor medida, de la longitudinal ( $-19 \pm 1,8\%$  vs.  $-21,1 \pm 2,5\%$ ;  $p = 0,04$ ). También este grupo tuvo menor rotación apical, menor giro ( $17,7 \pm 13^\circ$  vs.  $25 \pm 7^\circ$ ;  $p = 0,03$ ) y menor torsión ( $2,3 \pm 1,8^\circ/\text{cm}$  vs.  $3,3 \pm 1,1^\circ/\text{cm}$ ;  $p = 0,03$ ). No hubo correlación entre los diferentes tipos de deformación y los parámetros bioquímicos del metabolismo férrico.

**Conclusiones:** La ecocardiografía y especialmente la evaluación del *strain* 2D es capaz de detectar de manera temprana ligeras alteraciones de la mecánica ventricular en pacientes asintomáticos, con sobrecarga sistémica de hierro por hemocromatosis hereditaria.

**Palabras clave:** Ecocardiografía, Hemocromatosis, Cardiopatías, Hierro

## ABSTRACT

**Background:** Hereditary hemochromatosis is a genetic disorder characterized by systemic iron overload which can involve the heart in advanced stages. Early myocardial involvement has not been thoroughly investigated.

**Objective:** The aim of our study was to evaluate the performance of conventional Doppler-echocardiography and 2D strain echocardiography in a group of patients with newly diagnosed hereditary hemochromatosis vs. a control group.

**Methods:** Patients with newly diagnosed hereditary hemochromatosis without treatment were included. All the patients underwent conventional Doppler echocardiography and 2D strain echocardiography with evaluation of left ventricular longitudinal, radial and circumferential strain, twist and torsion.

**Results:** Twenty-three male patients with hereditary hemochromatosis ( $46 \pm 18$  years) and 20 male controls ( $45 \pm 15$  years) were included. There were no differences in ventricular dimensions and wall thickness. Left ventricular ejection fraction was lower in patients with hereditary hemochromatosis ( $59 \pm 4\%$  vs.  $62 \pm 4\%$ ;  $p = 0,01$ ). There were no differences in MAPSE, TAPSE and left ventricular s' velocity. There was a significant decrease in global strain in patients with hereditary hemochromatosis, with greater involvement of radial strain ( $37 \pm 12\%$  vs.  $55 \pm 17\%$ ;  $p = 0,01$ ) and circumferential strain ( $-19,5 \pm 2,8\%$  vs.  $-22,5 \pm 2,8\%$ ;  $p = 0,001$ ), and less involvement of longitudinal strain ( $-19 \pm 1,8\%$  vs.  $-21,1 \pm 2,5\%$ ;  $p = 0,04$ ). Myocardial rotation

REV ARGENT CARDIOL 2019;87: 449-455. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i6.16591>

Recibido: 11/08/2019 - Aceptado: 21/10/2019

**Dirección para separatas:** José Martín Aladio - Av. Córdoba 2351, piso 10, sala 1 - (C1120AAF) CABA, República Argentina - e-mail: martinaladio@hotmail.com

<sup>1</sup> División Cardiología, Hospital de Clínicas “José de San Martín”- Universidad de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> División Unidad Coronaria, Hospital de Clínicas “José de San Martín”- Universidad de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Sección Hepatología de la División Gastroenterología, Hospital de Clínicas “José de San Martín” - Universidad de Buenos Aires, Argentina.

showed lower twist ( $17.7 \pm 13^\circ$  vs.  $25 \pm 7^\circ$ ;  $p=0.03$ ) and lower torsion ( $2.3 \pm 1.8^\circ/\text{cm}$  vs.  $3.3 \pm 1.1^\circ/\text{cm}$ ;  $p=0.03$ ). There was no correlation between the different strain parameters and iron metabolism.

**Conclusions:** Echocardiography, and particularly 2D strain analysis can detect early abnormalities of ventricular mechanics in asymptomatic patients with systemic iron overload due to hereditary hemochromatosis.

**Key words:** Echocardiography, Hemochromatosis, Heart Diseases, Iron

## INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis hereditaria (HH) puede ser descripta como un conjunto de trastornos genéticos que producen un incremento de la absorción de hierro, en presencia de concentraciones corporales normales o elevadas de este metal. (1,2) Este exceso corporal de hierro satura los mecanismos de transporte y almacenamiento, y, a través de la reacción de Fenton, genera especies reactivas del oxígeno, las cuales serían las principales determinantes de la disfunción y eventual muerte celular. (3,4) Los datos epidemiológicos muestran que en pacientes con HH, la cardiopatía se halla entre las principales causas de morbimortalidad. (5-7)

En pacientes con sobrecarga de hierro de causa secundaria por  $\beta$ -talasemia, la ecocardiografía con *strain* 2D es capaz de detectar un deterioro de la función contráctil, aun en aquellos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada. (8-10) Si bien algunos autores observaron correlación entre los depósitos miocárdicos de hierro evaluados mediante resonancia magnética (RM) con la técnica T2\* y las alteraciones del *strain*, en otros trabajos no se observó dicha asociación. (11,12)

Los pacientes con  $\beta$ -talasemia son habitualmente más jóvenes y poseen cantidades de hierro corporales, y sobre todo cardíacas, mucho mayores que aquellos con HH, lo que hace difícil extrapolar los resultados obtenidos a partir de dicha población a quienes padecen HH. El compromiso miocárdico precoz en pacientes con HH no ha sido suficientemente investigado. El objetivo de nuestro trabajo fue comparar mediante ecocardiografía Doppler convencional y *strain* 2D un grupo de pacientes con diagnóstico reciente de HH (no tratados) con sobrecarga sistémica de hierro vs. un grupo control.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Población

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y analítico, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de HH (menor de 3 meses). Los criterios diagnósticos fueron los siguientes: ferritina sérica  $>200$  ng/ml en mujeres o  $>300$  ng/ml en varones y/o saturación de transferrina  $>45\%$ , sin una causa secundaria que justifique la sobrecarga de hierro y con biopsia hepática compatible con diagnóstico de HH, con fibrosis leve o sin fibrosis. (2,3) Los enfermos no habían recibido ningún tratamiento específico. El reclutamiento se realizó en el período comprendido entre noviembre de 2017 y mayo de 2019 en la Sección Hepatología de la División Gastroenterología del Hospital de Clínicas "José de San Martín" (UBA, Buenos Aires, Rep. Argentina). Se excluyeron los pacientes en clase funcional  $>1$  (según la NYHA), los

portadores de cardiopatía estructural de cualquier etiología (isquémica, hipertrófica, valvular, idiopática, etc.), aquellos con antecedentes de fibrilación auricular, diabetes mellitus, enolismo, exposición a drogas quimioterápicas, bloqueo completo de rama izquierda y ventana ultrasónica inadecuada. Los resultados se compararon con los de un grupo control, conformado por individuos seleccionados entre aquellos que solicitaron una evaluación de rutina en los consultorios de la División Cardiología del mismo hospital, teniendo en cuenta el sexo, la edad y la presencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Estos pacientes tenían una prueba de apremio físico negativa para isquemia miocárdica, llevada a cabo mediante ergometría o ecocardiograma estrés.

### Ecocardiograma

La evaluación ecocardiográfica se realizó en el Laboratorio de Ecocardiografía con un equipo Vivid E9 (GE HealthCare, Milwaukee, EE.UU.) o Vivid E95 (GE HealthCare) provisto de transductores multifrecuencias M5S. Las imágenes se adquirieron con un *frame rate* de entre 60-80 cuadros/s en reposo. La evaluación de los diámetros y espesores cavitarios, como así también de los flujos transvalvulares, se realizó de acuerdo a los lineamientos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. (13,14) Además de la evaluación ecocardiográfica convencional, se analizó el *strain* longitudinal (SL), circunferencial (SC) y radial (SR). El SL se obtuvo a partir de las vistas apicales de 4, 3 y 2 cámaras. El SR se calculó a partir de la vista de eje corto a nivel de los músculos papilares. El SC y los parámetros de rotación ventricular se obtuvieron mediante el análisis de las vistas de eje corto del ventrículo izquierdo (VI) a nivel basal y apical. Se calculó el giro ( $^\circ$ ) por la suma algebraica de la rotación basal y apical, y la torsión ( $^\circ/\text{cm}$ ) a través del cociente entre el giro y la distancia base-apex del VI.

El análisis del *strain* se realizó *offline* con el software EchoPAC PC v202 provisto por el mismo fabricante y de manera semiautomática, marcando la región de interés del miocardio y realizando los ajustes necesarios para lograr un adecuado seguimiento de los marcadores acústicos (speckles). La calidad del seguimiento de los speckles es validada tanto por el programa como por el operador, teniendo la posibilidad de excluir del análisis aquellos segmentos con seguimiento defectuoso (Figura 1).

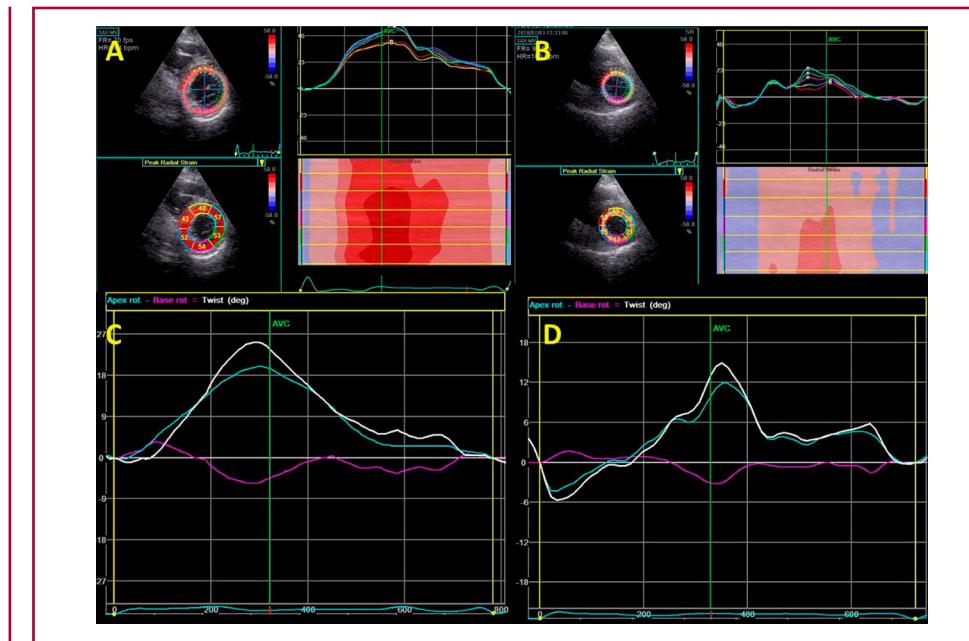
### Evaluaciones adicionales de los pacientes con HH

En todos los pacientes se realizó biopsia hepática guiada bajo control ecográfico o laparoscópico. La histología fue compatible con HH (presencia de hierro en los hepatocitos de la región acinar 1 y 2). En todos se realizó el estudio genético analizando las mutaciones C282Y, H63D y S65C del gen *HFE* y una RM T2\* cardíaca y hepática con un equipo Philips Ingenia 3.0T.

### Análisis estadístico

El análisis se realizó con el programa IBM SPSS® Statistics v20. Las variables nominales se expresaron como porcentajes en relación con el total de casos y las variables cuantitativas como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartílico, según correspondiera. Se analizó la normalidad de

**Fig. 1. A y B:** deformación radial de un paciente control y un paciente con HH, respectivamente. **C y D:** giro de un paciente control y un paciente con HH, respectivamente.



las distribuciones con la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk. Para la comparación estadística entre grupos, se emplearon las pruebas de hipótesis correspondientes (*t* de Student, Mann-Whitney, chi cuadrado), de acuerdo al tipo de variable y la distribución de los datos. La variabilidad intraobservador se analizó mediante el coeficiente de correlación intraclass. Se usó un umbral de significación menor de 0,05.

#### Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital de Clínicas y se realizó de acuerdo con las normativas vigentes para estudios observacionales, respetándose los principios de la Declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

### Características de la población

Se incluyeron 23 pacientes varones con HH (media de edad:  $46 \pm 18$  años) y 20 controles del mismo sexo (media de edad:  $45 \pm 15$  años). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a edad, frecuencia cardíaca, tensión arterial y perfil de factores de riesgo cardiovascular. En la Tabla 1 se detallan estos resultados, como así también los valores del perfil férrico de los pacientes con HH.

El estudio del gen *HFE* informó 1 (4%) paciente con homocigosis y 3 (13%) con heterocigosis para la mutación C282Y, 3 (13%) casos con homocigosis y 5 (22%) con heterocigosis para la mutación H63D, y en el resto (48%) no se observaron mutaciones.

La biopsia hepática mostró que el 48% de los casos no tenía fibrosis y el 52% la tenía en grado leve. Los pacientes con HH tenían sobrecarga hepática de hierro de grado moderado (39,1%) o grave (60,9%), estimado a través de RM. En ningún caso se detectó sobrecarga cardíaca del metal por T2\*, el cual fue  $\geq 20$  ms en el 100% de los casos.

### Ecocardiograma Doppler convencional

Los portadores de HH presentaron una tendencia a mayor volumen de la aurícula izquierda ( $36 \pm 10$  ml/m<sup>2</sup> vs.  $32 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup>;  $p = 0,15$ ) y mayor área de aurícula derecha ( $17 \pm 3,5$  cm<sup>2</sup> vs.  $15,1 \pm 2$  cm<sup>2</sup>;  $p = 0,12$ ). No se observaron diferencias en los espesores y tamaños ventriculares. La función sistólica evidenció menor FEVI en los pacientes con HH ( $59 \pm 4\%$  vs.  $62 \pm 4\%$ ;  $p = 0,01$ ), aunque ninguno presentó valores menores del 50%. La función longitudinal evaluada mediante el ESPAM, el TAPSE y la onda s' tisular fueron iguales en ambos grupos. Respecto de la función diastólica, si bien no se observaron diferencias entre las velocidades de las ondas E y A de ambos ventrículos, se evidenció una tendencia a menores velocidades de las ondas e' tisulares en el grupo con HH: en el VI,  $0,09 \pm 0,02$  m/s vs.  $0,11 \pm 0,03$  m/s;  $p = 0,05$ ; en el VD,  $0,13 \pm 0,03$  m/s vs.  $0,15 \pm 0,03$  m/s;  $p = 0,10$ . En la Tabla 2 se resumen los hallazgos más relevantes.

### Análisis del strain bidimensional

En el análisis de la mecánica ventricular, se observó una disminución significativa del strain global en los pacientes con HH, con mayor compromiso de la deformación radial ( $37 \pm 12\%$  vs.  $55 \pm 17\%$ ;  $p = 0,01$ ) y circunferencial ( $-19,5 \pm 2,8\%$  vs.  $-22,5 \pm 2,8\%$ ;  $p = 0,001$ ), y, en menor medida, de la longitudinal ( $-19 \pm 1,8\%$  vs.  $-21,1 \pm 2,5\%$ ;  $p = 0,04$ ). En la evaluación de la rotación miocárdica, se registraron diferencias a nivel de los segmentos apicales, con la consecuente disminución del giro ( $17,7 \pm 13^\circ$  vs.  $25 \pm 7^\circ$ ;  $p = 0,03$ ) y la torsión ( $2,3 \pm 1,8^\circ/\text{cm}$  vs.  $3,3 \pm 1,1^\circ/\text{cm}$ ;  $p = 0,03$ ), tal como se expone en la Tabla 3. No se observó correlación entre los diferentes tipos de deformación y los parámetros bioquímicos del metabolismo férrico (Tabla 4).

	Grupo HH (n = 23)	Grupo control (n = 20)	p
Edad (años)	46 ± 18	45 ± 15	0,78
Peso (kg)	67,4 ± 16,2	58,9 ± 7,9	0,02
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 6,7	25 ± 3	0,65
Frecuencia cardíaca	68 ± 9	68 ± 10	0,98
TAS (mmHg)	132 ± 13	129 ± 16	0,53
TAD (mmHg)	81 ± 8	80 ± 8	0,92
HTA (%)	27	35	0,60
Dislipidemia (%)	14	21	0,65
Tabaquismo (%)	13	14	0,95
Ferritina (ng/ml)	866 ± 426		
Ferremia (μg/ml)	151 ± 48		
Transferrina (μg/ml)	227 ± 36		
Saturación de transferrina (%)	52 ± 14		
Capacidad de saturación de transferrina (μg/ml)	307 ± 44		
Hematocrito (%)	42 ± 3		

HH: hemocromatosis hereditaria; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

**Tabla 1.** Características de la población y perfil férrico de los pacientes con HH

	Grupo HH (n = 23)	Grupo control (n = 20)	p
DDVI (mm)	46 ± 3,7	45 ± 3,7	0,78
SIVd (mm)	9,3 ± 1,5	9,1 ± 1	0,67
Masa VI (g/m <sup>2</sup> )	74 ± 18	75 ± 12	0,83
Volumen AI (ml/m <sup>2</sup> )	36 ± 10	32 ± 6	0,15
Área AD (cm <sup>2</sup> )	17 ± 3,5	15,1 ± 2	0,12
FEVI (%)	59 ± 4	62 ± 4	0,01
ESPMAM (mm)	15 ± 1,9	15 ± 1,6	0,63
TAPSE (mm)	24 ± 3,3	23 ± 3,2	0,58
Onda E mitral (m/s)	0,73 ± 0,14	0,78 ± 0,15	0,30
Onda A mitral (m/s)	0,65 ± 0,26	0,59 ± 0,2	0,38
Onda s' mitral (m/s)	0,08 ± 0,1	0,08 ± 0,1	0,85
Onda e' mitral (m/s)	0,09 ± 0,2	0,11 ± 0,03	0,05
Onda a' mitral (m/s)	0,09 ± 0,02	0,1 ± 0,2	0,50
Onda s' tricuspídea (m/s)	0,13 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,58
Onda e' tricuspídea (m/s)	0,13 ± 0,03	0,15 ± 0,03	0,10
Onda a' tricuspídea (m/s)	0,14 ± 0,04	0,16 ± 0,05	0,35

**Tabla 2.** Resultados de la evaluación con ecocardiograma bidimensional y Doppler

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; ESPAM: excursión sistólica del plano del anillo mitral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SIVd: espesor diastólico del septum interventricular; TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo.

### Correlación intraobservador

Se analizó la reproducibilidad de los diferentes índices de deformación en 10 pacientes escogidos al azar. La correlación intraclasso-intraobservador fue de 0,98 (IC 95%: 0,92-0,99; p < 0,0001) para la deformación longitudinal, 0,92 (IC 95%: 0,85-0,95; p < 0,0001) para la deformación radial, 0,92 (IC 95%: 0,80-0,97;

p < 0,0001) para la deformación circunferencial y 0,95 (IC 95%: 0,81-0,98; p < 0,0001) para el giro.

### DISCUSIÓN

En este estudio se analiza una población asintomática desde el punto de vista cardiovascular, con

**Tabla 3.** Análisis de la mecánica contráctil del ventrículo izquierdo mediante strain bidimensional

	Grupo HH (n = 23)	Grupo control (n = 20)	p
Strain longitudinal (%)	-19 ± 1,8	-20,7 ± 2	0,04
Strain radial (%)	37 ± 12	55 ± 17	0,01
Strain circunferencial (%)	-19,5 ± 2,8	-22,6 ± 2,8	0,001
SC apical (%)	-26,3 ± 5,9	-33 ± 5,9	0,001
Rotación base (°)	-5,9 ± 5,2	-4,4 ± 3,3	0,29
Rotación ápex (°)	13,8 ± 9	20,7 ± 6	0,01
Giro (°)	17,7 ± 13	25 ± 7	0,03
Torsión (°/cm)	2,3 ± 1,8	3,3 ± 1,1	0,03

**Tabla 4.** Correlación entre strain bidimensional y parámetros de hierro

	Ferremia		Ferritina		Saturación de transferrina (%)	
	R	P	R	P	R	P
FEVI	-0,09	0,71	0,39	0,10	-0,07	0,78
S longitudinal	0,17	0,48	0,22	0,35	0,19	0,43
S radial	0,13	0,55	0,40	0,06	-0,27	0,22
S circunferencial	-0,29	0,18	-0,38	0,07	0,13	0,55
SC apical	0,08	0,72	-0,38	0,08	0,28	0,20
Giro	0,06	0,78	0,19	0,38	-0,16	0,47
Torsión	-0,08	0,72	0,06	0,78	-0,21	0,33

diagnóstico reciente de HH y con sobrecarga sistémica de hierro documentada por métodos bioquímicos, RM y biopsia hepática. Como se puede observar, los diámetros, los espesores parietales y la FEVI se hallan conservados, lo que concuerda con el diagnóstico precoz de la enfermedad y contrasta con las descripciones típicas de miocardiopatía dilatada y deterioro de la FEVI, propia de los estadios más avanzados de la HH. No obstante, se observan diferencias entre ambos grupos en cuanto a la FEVI, lo cual no se explica a través de los marcadores que evalúan la función longitudinal, como el ESPAM y la onda s' del Doppler tisular mitral.

Esta observación justifica un análisis más profundo de la fisiopatología del compromiso miocárdico por sobrecarga de hierro hereditaria.

Existen descripciones anatomo-patológicas que informan que el mayor depósito de hierro se produce en las capas subepicárdicas de los ventrículos. (15,16) Este compromiso preferencial de las fibras miocárdicas más externas motiva en gran parte nuestro interés por el estudio de la mecánica ventricular en estos pacientes, ya que dada la disposición normal de las fibras miocárdicas en una doble hélice de orientación opuesta, el compromiso de las fibras más exteriores justificaría

una alteración de la deformación circunferencial y de la torsión ventricular en etapas tempranas de la enfermedad, aun cuando las fibras subendocárdicas, que contribuyen a la deformación longitudinal, podrían estar menos afectadas o, incluso, preservadas. (17-21) En consecuencia, en el presente estudio se observa, a través del análisis selectivo de los diferentes tipos de deformación que contribuyen a la compleja mecánica contráctil ventricular, un compromiso preponderante del strain circunferencial y radial, así como del giro y la torsión, con diferencias muy significativas respecto del grupo control e incluso en algunos pacientes por debajo de los valores considerados de referencia, lo cual podría explicar la diferencia hallada en la FEVI entre ambos grupos, y una afectación menor, aunque también significativa, del strain longitudinal. Un aspecto por destacar es que se han comunicado hallazgos similares en estudios que también evaluaron la mecánica ventricular en otra enfermedad que se asocia a la sobrecarga miocárdica de hierro, la β-talasemia. Monte *et al.* reportaron un estudio comparativo entre 27 controles y 27 pacientes con β-talasemia, con valores de ferritina muy elevados, y observaron una reducción significativa de la rotación, el giro y la torsión, mientras que no

encontraron diferencias en el *strain* longitudinal. (11) Recientemente, Rozwadowska *et al.* evidenciaron en 24 pacientes con HH una disminución significativa de la rotación, el giro y la torsión, y, al igual que en nuestro trabajo, una disminución del *strain* longitudinal, aunque sin diferencias en la FEVI. (22) También Byrne *et al.* evidenciaron en 25 casos con HH, una disminución del *strain* radial, similar a nuestros resultados, con un significativo aumento de este luego de un año de tratamiento mediante sangrías periódicas. (23)

Con una mirada fisiopatológica sobre el análisis de la deformación miocárdica, queremos destacar que no son muchas las patologías que generan un compromiso preponderante de las capas subepicárdicas, ya que la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y la amiloidosis, por citar algunos ejemplos, comprometen más las fibras subendocárdicas y, como se comentó previamente, la deformación longitudinal. (19,24,25) La sobrecarga de hierro junto con las enfermedades pericárdicas son de las pocas entidades que generan una afectación de las capas subepicárdicas principalmente, con la consiguiente alteración de la deformación circunferencial, lo que las vuelve un objeto interesante de estudio.

Otro dato destacable es que en nuestra población con HH, el T2\* mostró ausencia de depósitos férricos a nivel miocárdico. Esta observación contrasta con los hallazgos ecocardiográficos compatibles con una incipiente alteración de la función contráctil del VI. Suponemos que podrían existir al menos dos explicaciones para estos hallazgos. La primera sería que los depósitos de hierro no son el único determinante en la fisiopatología de la enfermedad, y que una posible alteración del estado redox sistémico, sumada a factores inflamatorios, inmunológicos, genéticos y ambientales, podrían participar de manera directa o favorecer cierta predisposición al daño miocárdico por el metal. (4,26-28). En efecto, en una investigación aún no publicada, integrantes de este grupo de trabajo junto con investigadores de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires encontraron niveles séricos disminuidos de coenzima Q10 (un potente antioxidante endógeno) en pacientes con HH. Además, esta hipótesis podría estar avalada por la falta de correlación que se observa entre los parámetros ecocardiográficos y los marcadores bioquímicos de sobrecarga de hierro, y que también ha sido reportada en otros trabajos. (12) Otra explicación podría ser que el valor normal del T2\* cardíaco sería de alrededor de 40 ms, pero que se ha aceptado un punto de corte de 20 ms para evitar falsos positivos. (29,30) A esto debemos agregar los hallazgos de un estudio reciente de RM cardíaca con técnica de T1 mapping, que muestra que hasta dos tercios de los pacientes con sobrecarga sistémica de hierro, con T2\* mayor a 20 ms, podrían tener depósitos miocárdicos de este metal, por lo que algunos investigadores ya proponen al T1 mapping como un complemento del T2\* en la evaluación de estos pacientes. (31,32)

Más allá de estas hipótesis, sabemos que la RM tiene un valor innegable en las etapas iniciales del diagnóstico del compromiso miocárdico por sobrecarga de hierro, pero hay que tener en cuenta que la ecocardiografía Doppler es un método mucho más accesible y que la evaluación de la mecánica ventricular mediante spleckle tracking permite un examen funcional preciso, aun en etapas precoces de la enfermedad, y nos aproxima a una comprensión más acabada de la fisiopatología del compromiso miocárdico por sobrecarga de hierro.

Consideramos que esta investigación genera un aporte al entendimiento del compromiso miocárdico por sobrecarga de hierro, especialmente en pacientes con HH, ya que la mayoría de la evidencia actual proviene de trabajos en pacientes con β-talasemia. Además, pensamos que el estudio de estas patologías permite expandir el campo de investigación de la mecánica ventricular, haciendo foco en la dinámica rotacional y en la deformación circunferencial del VI.

Aun no se conoce el impacto que tiene la detección precoz del compromiso funcional miocárdico en pacientes con HH y si dichos hallazgos pueden traducirse en una terapéutica específica que tenga un beneficio clínico, como ya se ha planteado para los pacientes con β-talasemia. (33)

### Limitaciones

Aunque el número de pacientes es destacado, teniendo en cuenta lo infrecuente de la patología, para los fines estadísticos resulta este un factor limitante.

### CONCLUSIÓN

Los pacientes con diagnóstico reciente de HH presentaron valores menores de *strain* radial, circunferencial, y, en menor medida, del longitudinal. También se observaron valores menores de rotación, giro y torsión en comparación con individuos sin HH, de similar edad, sexo y perfil de factores de riesgo cardiovascular. La ecocardiografía, especialmente la evaluación del *strain* 2D, podría ser capaz de detectar de manera temprana ligeras alteraciones de la mecánica ventricular en pacientes asintomáticos, con sobrecarga sistémica de hierro por HH.

### Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Fitzsimons EJ, Cullis JO, Thomas DW, Tsochatzis E, Griffiths WJ; British Society for Haematology. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). Br J Haematol 2018;181:293-303. <http://doi.org/gdgb9t>
2. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American

- Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:328-43. <http://doi.org/dqq8sd>
- 3.** Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation* 2011;124:2253-63. <http://doi.org/bjm4h3>
- 4.** Ramm GA, Ruddell RG. Iron homeostasis, hepatocellular injury, and fibrogenesis in hemochromatosis: The role of inflammation in a noninflammatory liver disease. *Semin Liver Dis* 2010;30:271-87. <http://doi.org/dxp54j>
- 5.** Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev* 2014;22:56-68. <http://doi.org/f56v25>
- 6.** Yang Q, McDonnell SM, Khouri MJ, Cono J, Parrish RG. Hemochromatosis-Associated Mortality in the United States from 1979 to 1992: An Analysis of Multiple-Cause Mortality Data. *Ann Intern Med* 1998;129:946-53. <http://doi.org/df6k>
- 7.** Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-19. <http://doi.org/ccbqvm>
- 8.** Cusmà Piccione M, Piraino B, Zito C, Khandheria BK, Di Bella G, De Gregorio C, et al. Early identification of cardiovascular involvement in patients with  $\beta$ -thalassemia major. *Am J Cardiol* 2013;112:1246-51. <http://doi.org/f3hsmr>
- 9.** Ari ME, Ekici F, Çetin İİ, Tavil EB, Yarali N, İşık P, et al. Assessment of left ventricular functions and myocardial iron load with tissue Doppler and speckle tracking echocardiography and T2 \* MRI in patients with thalassemia major. *Echocardiography* 2017;34:383-89. <http://doi.org/f9ns53>
- 10.** Chen MR, Ko HS, Chao TF, Liu HC, Kuo JY, Bulwer BE, et al. Relation of myocardial systolic mechanics to serum ferritin level as a prognosticator in thalassemia patients undergoing repeated transfusion. *Echocardiography* 2015;32:79-88. <http://doi.org/df6m>
- 11.** Monte I, Buccheri S, Bottari V, Blundo A, Licciardi S, Romeo MA. Left Ventricular Rotational Dynamics in Beta Thalassemia Major : A Speckle-Tracking Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1083-90. <http://doi.org/df6n>
- 12.** Di Odoardo LA, Giuditta M, Cassinero E, Roghi A, Pedrotti P, Vicenzi M, et al. Myocardial deformation in iron overload cardiomyopathy: speckle tracking imaging in a beta-thalassemia major population. *Intern Emerg Med* 2017;12:799-809. <http://doi.org/df6q>
- 13.** Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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;28:1-39.e14. <http://doi.org/bhj5>
- 14.** Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:1-64. <http://doi.org/gfxmcp>
- 15.** Olson LJ, Edwards WD, McCall JT, Ilstrup DM, Gersh BJ. Cardiac iron deposition in idiopathic hemochromatosis: histologic and analytic assessment of 14 hearts from autopsy. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1239-43. <http://doi.org/cppch3>
- 16.** Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med* 1971;51:209-21. <http://doi.org/bt9zn5>
- 17.** Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1001-12. <http://doi.org/brv29n>
- 18.** Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Card Fail* 2010;16:888-900. <http://doi.org/fnz79b>
- 19.** Omar AM, Vallabhajosyula S, Sengupta PP. Left ventricular twist and torsion: research observations and clinical applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8(6). pii: e003029. <http://doi.org/df6r>
- 20.** Ho SY. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:iii3-7. <http://doi.org/ctqncc>
- 21.** Nakatani S. Left ventricular rotation and twist: why should we learn? *J Cardiovasc Ultrasound* 2011;19:1-6. <http://doi.org/bkt8tc>
- 22.** Rozwadowska K, Daniłowicz-Szymańowicz L, Fijałkowski M, Sikorska K, Gałaska R, Kozłowski D, et al. Can two-dimensional speckle tracking echocardiography be useful for left ventricular assessment in the early stages of hereditary haemochromatosis? *Echocardiography* 2018;35:1772-81. <http://doi.org/df6s>
- 23.** Byrne D, Walsh JP, Daly C, McKiernan S, Norris S, Murphy RT, et al. Improvements in cardiac function detected using echocardiography in patients with hereditary haemochromatosis. *Ir J Med Sci* 2019. (Epub ahead of print) <http://doi.org/df6t>
- 24.** Weich Gloger F, Vilkas Ansorena J. Miocardiopatías restrictivas. Cianciulli TF, Prezioso HA, Lax JA. Nuevas técnicas en ecocardiografía. CABA, Argentina. Ediciones Journal; 2012. p. 211-23.
- 25.** Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna WP, Korinek J, Belohlavek M, Sundt TM 3rd, et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:29-38. <http://doi.org/ch2h2q>
- 26.** Cheng CF, Lian WS. Prooxidant Mechanisms in Iron Overload Cardiomyopathy. *Biomed Res Int*. 2013;2013:740573. <http://doi.org/gb6gmh>
- 27.** Kremastinos DT, Flevari P, Spyropoulou M, Vrettou H, Tsiaspras D, Stavropoulos-Giokas CG. Association of heart failure in homozygous beta-thalassemia with the major histocompatibility complex. *Circulation* 1999;100:2074-8. <http://doi.org/b29p>
- 28.** Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, Hahalis G, Hamodraka E, Tsiaspras D, et al. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail* 2010;3:451-8. <http://doi.org/df3tk2>
- 29.** Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, de Noronha SV, et al. Calibration of myocardial T2 and T1 against iron concentration. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:62. <http://doi.org/f6grx4>
- 30.** Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, de Noronha SV, et al. On T2\* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 2011;123:1519-28. <http://doi.org/cqkq9q>
- 31.** Torlasco C, Cassinero E, Roghi A, Faini A, Capechi M, Abdel-Gadir A, et al. Role of T1 mapping as a complementary tool to T2\* for non- invasive cardiac iron overload assessment. *PLoS One*. 2018;13:e0192890. <http://doi.org/gc2x8d>
- 32.** Brown RA, Moon JC, Telfer PT, Khanji MY. Extreme cardiac iron loading in transfusion-dependent thalassaemia major: cardiac T2\* and T1 mapping guiding treatment. *Eur Heart J* 2019. pii: ehz137. <http://doi.org/df6x>
- 33.** Fernandes JL, Sampaio EF, Fertrin K, Coelho OR, Loggetto S, Piga A, et al. Amlodipine reduces cardiac iron overload in patients with thalassemia major: a pilot trial. *Am J Med* 2013;126:834-7. <http://doi.org/f2wv53>