

Utilidad de la Resonancia Magnética Cardíaca en el diagnóstico de la miocardiopatía por depósito de hierro

Autora: Dra. Daniela Ruiz Romero. *

Tutora: Dra. Aylene Pérez Barreda**

* Residente Primer año en la Especialidad de Cardiología.

**Profesora Auxiliar, Especialista de I Grado en MGI y II Grado en Cardiología, Inv. Aux., Máster en urgencias médicas y aterosclerosis.

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad "Victoria de Girón"
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, CIMEQ.

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte a nivel mundial y en Cuba. Las miocardiopatías agrupan a un conjunto de trastornos del músculo cardíaco causadas por diferentes agresiones, dentro de ellas la miocardiopatía férrica ocurre como resultado del incremento de los depósitos de hierro intramiocárdicos. La resonancia magnética constituye una técnica de imagen no invasiva, que no utiliza radiaciones ionizantes y proporciona información morfológica, estructural y fisiológica relevante, además de que permite cuantificar las concentraciones de hierro miocárdico de manera sencilla por lo que ha pasado a ser el *Gold standard* a nivel mundial para dicha medición. Se describió la situación mundial de la misma hasta la fecha, revisándose un total de 32 documentos y se llegó a la conclusión de que la RMC es un medio diagnóstico útil y novedoso en Cuba y en el mundo y permite detectar la afección miocárdica subclínica inicial y realizar mediciones cuantitativas objetivas.

Palabras clave: *enfermedades cardiovasculares, miocardiopatía, resonancia magnética.*

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son un grupo heterogéneo de entidades que asientan en el corazón y el sistema circulatorio y constituyen en su conjunto la primera causa de muerte a nivel mundial y de nuestro país lo que ha motivado al campo de la ciencia y las investigaciones en virtud de proporcionar un adecuado soporte preventivo, diagnóstico, terapéutico y pronóstico con el fin de aumentar la esperanza de vida.

Dentro de las enfermedades cardiovasculares se encuentran las miocardiopatías, entidades que agrupan a un conjunto de trastornos del músculo cardíaco causadas por diferentes agresiones a los elementos celulares del corazón, sobre todo a los miocitos que provoca alguna anomalía estructural o funcional en ausencia de enfermedad coronaria, hipertensión, valvulopatías o cardiopatías congénitas. La miocardiopatía por sobrecarga de hierro ocurre como resultado del incremento de los depósitos de hierro intramiocárdicos y puede ser hereditaria o adquirida. Esto puede verse en entidades como la hemocromatosis hereditaria, la hemocromatosis secundaria a transfusiones sanguíneas a repetición y la beta talasemia mayor. Inicialmente el perfil hemodinámico representa un patrón restrictivo, pero pueden observarse patrones de miocardiopatía dilatada en ocasiones. Las formas de presentación fundamentales abarcan la arritmia, insuficiencia cardíaca e incluso muerte súbita en el caso de sobrecarga férrica cardíaca^{1,2}.

El diagnóstico de la sobrecarga de hierro es sugerido por valores elevados de ferritina sérica, aunque la resonancia magnética puede ser utilizada para evaluar las complicaciones cardíacas en pacientes con hemocromatosis pues proporciona información morfológica, estructural y fisiológica relevante en un amplio espectro de enfermedades cardiovasculares, sin la necesidad de la utilización de radiación ionizante. Su empleo en la práctica cardiológica comenzó en el año 1982 donde se realizaron las primeras descripciones de su utilidad para la evaluación de las estructuras cardiovasculares y su empleo se incrementa en la práctica cardiológica a nivel mundial.

En general las secuencias Espín Eco con sincronización electrocardiográfica son las empleadas para obtener estudios morfológicos cardíacos y de caracterización de los tejidos. Sin embargo las Eco Gradiente son habitualmente utilizadas en los estudios funcionales cardíacos. Son secuencias que tienen una resolución temporal muy alta y permiten obtener muchas imágenes durante cada ciclo cardíaco, lo que ha permitido, lograr “cines” del ciclo cardíaco.

Dentro de sus utilidades se encuentran la caracterización tisular en pacientes con sobrecarga férrica en el miocardio por lo que se plantea como el Gold standar para establecer el diagnóstico. La principal ventaja que justifica dicha utilidad es la posibilidad de identificar el depósito de hierro mediante la medida del tiempo de T2*. Los dos métodos utilizados en resonancia magnética (RM) para la estimación del hierro son la ratio de intensidad de señal y la relaxometría³. El depósito de hierro

altera la homogeneidad del campo magnético, disminuyendo el tiempo de T2*. En la medida en que el depósito de hierro aumenta, el tiempo de T2* disminuye⁴⁻⁶. Un T2* menor a 20 ms, es compatible con un depósito de hierro intramiocárdico significativo. Anderson et al., fueron los primeros en reportar la utilidad de esta secuencia en esta enfermedad⁷.

Los estudios de RMC comenzaron en Cuba en el año 2009 en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ)⁸⁻⁹. Recientemente, con la adquisición de un equipo Magnetom AERA (1.5 Teslas), de Siemens, su aplicación se ha extendido al Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, lo cual amplía la atención médica e investigativa¹⁰ en nuestro país.

Debido al alto costo de la técnica y los recursos necesarios para su implementación, surge la necesidad de incorporar el conocimiento general de sus protocolos de actuación en el abordaje clínico de los pacientes cardiovasculares, en especial de los que presentan miocardiopatía por depósito de hierro, entidad poco frecuente, lo que facilitaría su aplicación de manera óptima, motivo por el cual se ha realizado este trabajo.

Objetivo:

Describir el estado actual de la Resonancia Magnética Cardíaca en el diagnóstico de la miocardiopatía por depósito de hierro.

Desarrollo

Las miocardiopatías se definen clásicamente según los fenotipos funcionales y estructurales, como dilatada, hipertrófica y restrictiva¹¹. El fenotipo de miocardiopatía dilatada se considera como vía final común de numerosos trastornos cardíacos y es el más frecuente¹².

La hemocromatosis está causada por la acumulación excesiva de hierro en distintos tejidos parenquimatosos como corazón, hígado, gónadas y páncreas. El síndrome clásico comprende insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, impotencia, diabetes y artritis. La forma más frecuente de hemocromatosis es un trastorno hereditario autosómico recesivo por una mutación en el gen HFE que codifica una proteína transmembrana responsable de regular la captación de hierro en el intestino e hígado. La hemocromatosis puede estar causada también por una eritropoyesis ineficaz secundaria a un defecto en la síntesis de hemoglobina, así como por

hepatopatía crónica, o por un consumo oral o parenteral excesivo o crónico de hierro o transfusiones sanguíneas¹³. Se presenta fundamentalmente en pacientes con rango de edad de entre 40 y 60 años. Entre los signos clínicos de la misma encontramos hiperpigmentación de la piel, hepatomegalia y diabetes mellitus. Es frecuente encontrar signos de insuficiencia cardíaca en los pacientes con hemocromatosis, incluso arritmias. En pacientes de raza blanca su prevalencia es de entre 1 por 200 y 1 por 500, con una prevalencia aún mayor en los irlandeses. Al principio de la enfermedad domina un patrón de fisiología restrictiva, seguido de dilatación ventricular. El diagnóstico suele hacerse a partir del cuadro clínico, y de la elevación de la concentración sérica de hierro y de la saturación de la transferrina. Se suele recomendar el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca. La muerte en la hemocromatosis es más frecuente por cirrosis y carcinoma hepático que por la enfermedad cardíaca.¹⁴

La acumulación cardíaca de hierro se acompaña casi siempre de distintos grados de infiltración del hígado, bazo, medula ósea y páncreas, aunque con diferente intensidad. La afectación cardíaca produce una disfunción sistólica y diastólica mixta acompañada a menudo de arritmias y se encuentra dentro de las miocardiopatías dilatadas adquiridas.

La miocardiopatía por depósito de hierro puede ser primaria o secundaria. La forma primaria se denomina hemocromatosis primaria o hereditaria y es un desorden autosómico con mutaciones en el gen que codifica las proteínas involucradas en el metabolismo del hierro. Existen cuatro fenotipos fundamentales, de ellos tres son recesivos y uno es dominante.

La forma secundaria se aprecia fundamentalmente en la administración de hierro parenteral con las hemoglobinopatías como causa desencadenante. Dentro de las cuales podemos destacar la talasemia mayor, los síndromes mielodisplásicos, la anemia aplásica, la anemia sideroblástica y la anemia a tipo Blackfan-Diamond, los pacientes con trasplantes de células madres¹⁵ y los pacientes con falla renal crónica.

Aunque menos común, existe una tercera causa a través de la incorporación de hierro por la dieta, sin embargo para su expresión es necesario presentar una predisposición genética, por lo que no todos los altos consumidores de una dieta rica en hierro son capaces de expresar la enfermedad.

La toxicidad cardiaca se debe al efecto directo de la molécula de hierro libre además de a los efectos adversos de la infiltración tisular. La muerte se debe con más frecuencia a cirrosis y carcinoma hepatocelular, aunque la mortalidad cardiaca representa un tercio de la mortalidad y es mayor en pacientes masculinos con inicio temprano de la enfermedad.¹⁶

Microscópicamente el corazón está dilatado y las paredes ventriculares están engrosadas. El hierro se deposita de modo preferente en el retículo sarcoplásmico del miocito, con más frecuencia en los miocardiocitos ventriculares que en los auriculares. Es frecuente la afectación del sistema de conducción, así como la pérdida de miocitos con fibrosis. La magnitud del depósito de hierro se correlaciona con el grado de disfunción miocárdica.

El depósito de hierro comienza en el epicardio, se extiende al miocardio, primero ventricular y luego auricular y finalmente al endocardio por lo que la función sistólica se encuentra preservada hasta muy avanzada la enfermedad.¹⁷ Se ha informado sobre la acumulación de hierro sérico a nivel del sistema de conducción cardiaco¹⁸ lo que conllevaría a la existencia de arritmias.

Los síntomas de presentación son muy diversos y algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos a pesar de la afectación miocárdica. La ecocardiografía revela un aumento de grosor de la pared ventricular izquierda, dilatación ventricular y disfunción ventricular. Tanto la tomografía computarizada como la RMC son útiles para detectar la afectación miocárdica subclínica inicial en el momento en que el tratamiento es más efectivo.¹⁹ Los cambios electrocardiográficos aparecen al avanzar la afectación cardiaca y consisten en anomalías del segmento ST y onda T, y arritmias supra ventriculares.

Los cambios clínicos y ecocardiográficos suelen ser diagnósticos y la biopsia endomiocárdica lo confirma, aunque no permite descartar el diagnóstico de forma definitiva porque existen falsos negativos. La evaluación del metabolismo del hierro ayuda al diagnóstico. La concentración plasmática de hierro es alta, la capacidad total de unión al hierro baja o normal y la ferritina sérica, hierro urinario, hierro hepático y sobre todo la saturación de transferrina están muy elevados. El tratamiento consiste en flebotomías repetidas y/o quelantes como deferoxamina. En la enfermedad avanzada el trasplante cardiaco consigue una tasa de supervivencia aceptable a los 5 y 10 años.¹⁶

El conocimiento actual de las miocardiopatías sigue en estado rudimentario como demuestra el alto porcentaje de pacientes con miocardiopatía idiopática. La imagenología por resonancia magnética es una técnica de imagen no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar. El nombre completo incluía la palabra nuclear pero este término se eliminó en la década de los 70 por la connotación que trajo consigo, además de que dicha técnica no utiliza radiaciones ionizantes sino que el objeto que resuena es un núcleo atómico.

Los ganadores del premio nobel Felix Bloch y Edward Purcell descubrieron el fenómeno de la RM de forma independiente en 1946. Raymond Damadian demuestra en 1971 que los tiempos de relajación magnéticos nucleares de los tejidos y los tumores eran diferentes por lo que surge la motivación de los científicos a utilizarla a favor de la medicina. En 1980 Edelstein y su equipo obtienen imágenes del cuerpo humano tardando unos 5 minutos para la toma de una sola imagen. Para el año 1986 el tiempo se reduce a casi 5 segundos sin sacrificar la calidad de la imagen. En 1987 se utiliza la técnica eco-planar para obtener imágenes en tiempo real de un ciclo cardiaco y se desarrolla la técnica de tiempo de vuelo que permite la obtención de imágenes del flujo de sangre sin la necesidad de contraste.

La RMN permite cuantificar las concentraciones de hierro miocárdico de manera sencilla por lo que ha pasado a ser el Gold standard a nivel mundial para dicha medición. Su superioridad con respecto a otras técnicas se basa fundamentalmente en la utilización de campos de visión amplios, la posibilidad de obtener imágenes en múltiples planos del espacio, tanto ortogonales del cuerpo como en planos intrínsecos cardíacos (ver anexo 1) y la ausencia de limitaciones para la obtención de imágenes en dependencia de la fisiología del paciente.

El hierro es un componente importante en numerosos procesos metabólicos y biológicos en el cuerpo humano, no obstante si este elemento se encuentra en exceso puede producir daños debido a su capacidad de generar estrés oxidativo¹⁷.

En los primeros estudios para la valoración cuantitativa de hierro se utilizaron secuencias Espín Eco y se notó que el T2 tenía una relación inversa con la concentración de hierro¹⁷. En la medida en que el depósito de hierro aumenta, el tiempo de T2* disminuye²⁰⁻²² a pesar de ello presenta limitaciones por lo que la técnica no pudo ser utilizada para la cuantificación precisa de hierro miocárdico. Por lo que surgieron las secuencias Eco Gradiente. Anderson et al. Fueron los primeros

en utilizar la técnica de T2* para medir el contenido de hierro miocárdico en pacientes con talasemia mayor²³. El tiempo del estudio anterior fue disminuido cuando se introdujo la técnica de T2* multi-GRE41, donde todas las adquisiciones necesarias pueden obtenerse durante una sola apnea. Las técnicas de T2 y T2* detectan fundamentalmente el hierro almacenado en los lisosomas en forma de ferritina, esto fue descubierto por Wood et al.²⁴. El T2* es el primer método utilizado dentro de las técnicas no invasivas que ha realizado con éxito la cuantificación no invasiva de la sobrecarga de hierro.

El T2* está directamente relacionado con la fracción de eyección y se ha convertido en factor predictor de riesgo, ya que está directamente asociado con falla cardíaca y arritmias^{25, 26}. La disfunción sistólica ocurre tarde en la evolución de la enfermedad, pero usualmente es resistente al tratamiento, convirtiéndose en uno de los signos de mal pronóstico^{27, 28}. Otra ventaja importante de la estimación del tiempo de T2*, es su papel en el seguimiento de la respuesta al tratamiento^{29, 30}.

La sobrecarga de hierro causa también un significativo acortamiento del T1. El hierro férrico altera el campo magnético local. En el contexto de la sobrecarga de hierro miocárdica, el T1 acortado muestra también una intensa correlación con el T2* y se ha validado histológicamente en modelos animales. En consecuencia, el mapeo del T1 nativo puede pasar a ser un método alternativo para la detección del hierro cardíaco y su cuantificación, con las posibles ventajas de presentar menos artefactos de imagen, una mejor identificación de la carga de hierro leve y una mayor reproducibilidad³¹.

En un estudio llevado a cabo con 652 pacientes con talasemia mayor, el riesgo relativo de arritmias fue de 4,60 (IC95%, 2,66-7,95) para los pacientes con un T2* < 20 ms comparados con aquellos con un T2* > 20 ms. Cuando el T2* se reduce a < 6 ms, el riesgo relativo aumenta hasta 8,79 (IC95%, 4,03-19,2)³².

La secuencia actualmente en uso es una secuencia de eco de gradiente T2*, rápida, robusta y más sensible al hierro. Otra posibilidad que se baraja es una nueva secuencia SE T2 dinámica multieco con supresión de artefactos por variabilidad cardíaca y ecos estimulados.

La medición de hierro tisular se realiza de forma indirecta, por el efecto de la hemosiderina y la ferritina sobre los tiempos de relajación de los protones.

La relajación transversa (T2) se debe a la pérdida de la coherencia de fase de los protones. La existencia de hierro en miocardio ocasiona una mayor inhomogeneidad

del campo. Esta inhomogeneidad conlleva una relajación transversa más rápida debido a que la pérdida de coherencia de fase es más rápida. $T2^*$ es la constante de caída de inducción libre ocasionada por la pérdida de coherencia de fase de los espines, y resulta de una combinación entre la inhomogeneidad del campo y la relajación transversa espín-espín. Se adquiere la secuencia en un eje corto a nivel medio, en el que sean visibles corazón e hígado.

Método rápido: de las sucesivas secuencias adquiridas con TE creciente, se selecciona aquella para la cual la señal de miocardio se ha anulado. Si el TE correspondiente es $\leq 16-18$ ms indica que existe sobrecarga de hierro significativa.

Método completo: Se sitúa un ROI en septo interventricular y se calcula la IS en esa localización en cada secuencia de TE creciente. Los datos se transportan al gráfico y se realiza un ajuste logarítmico exponencial. Para ello lo más práctico es utilizar un programa de cálculo estadístico tipo SPSS (también se puede realizar a partir de una hoja de cálculo tipo Excel), mediante el cual obtenemos los valores que conforman la fórmula, o sea, constante y exponente. El exponente es el parámetro que utilizaremos para calcular el T2. Valores normales del $T2^*$ según esta técnica: Corazón: 52 ± 16 ms. Hígado: 33 ± 7 ms. Músculo esquelético: 30 ± 5 ms. Bazo: 56 ± 22 ms

Implicaciones clínicas de la sobrecarga de hierro cardíaca:

Un $T2^* > 20$ ms indica ausencia de sobrecarga férrica con implicaciones clínicas.

Un $T2^*$ entre 10 y 20ms, indica una sobrecarga de hierro de grado ligero a moderado.

Implicaciones clínicas: 2% insuficiencia cardíaca, 7% arritmias.

Un $T2^* < 10$ ms indica una sobrecarga de hierro importante.

Conclusiones

Las enfermedades cardiovasculares constituyen a nivel mundial la primera causa de muerte, se presentan con un cortejo sintomático amplio, fuertemente sugestivo y a su vez con un pronóstico sombrío, por ello es esencial adelantarse a la clínica.

La acumulación cardíaca de hierro produce tanto disfunción sistólica como diastólica acompañada a menudo de arritmias debido al efecto directo de la molécula de hierro libre y la infiltración tisular. A pesar de ello algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos. La Resonancia Magnética Cardíaca es un medio diagnóstico útil y novedoso en nuestro país y en el mundo. Nos permite detectar la afección

miocárdica subclínica inicial y realizar mediciones cuantitativas objetivas. Es una técnica de imagen no invasiva que cuantifica satisfactoriamente las concentraciones de hierro de manera sencilla. Su superioridad con respecto a otras técnicas se basa en la utilización de campos de visión más amplios por la posibilidad de obtener imágenes en múltiples planos. Por todo lo anterior se ha convertido en el medio diagnóstico Gold standar para el diagnóstico temprano de dicha la entidad nosológica abordada y las miocardiopatías infiltrativas en general.

Recomendaciones

La Resonancia Magnética Cardíaca es una técnica de imagen novedosa en nuestro país, por lo que recomendamos al personal médico y tecnólogo profundizar en el estudio de sus técnicas, utilidades y ventajas para así poder continuar brindando un servicio de salud no solo gratuito, sino de calidad y en comparación con los avances a nivel mundial a nuestros pacientes.

Referencias Bibliográficas

1. Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. *Lancet*.2007;370:1855---60.
2. Guija P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder.*J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1001---12
3. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, techniques and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics*. 2009;29:1433---49.
4. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:183---94.
5. 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.
6. Penugonda N, Cardiac MRI. in infiltrative disorders: a concise review. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6:134---6.
7. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*.2001;22:2171---9.

8. Pérez Barreda A, Abreu Cruz Á, Ravelo Llanes K, Castro Ballester J, Téllez Pérez R. Realce tardío del gadolinio en el diagnóstico de la necrosis miocárdica. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc [Internet].2012[citado 2018 sept 20]; 18(2):123-124. Disponible en: <http://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/249/244>
9. Pérez Barreda A, Abreu Cruz Á, Ravelo Llanes K, Álvarez Pelegrino A, Rojas Y. Contribución de la resonancia magnética cardíaca en la confirmación diagnóstica de la infiltración amiloidea. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc [Internet].2014[citado 2018 sept 20]; 2(2):104-106. Disponible en: <http://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/375>
10. Aylene Perez Barreda, Yamilé Marcos Gutiérrez, Amalia Peix González, Llimia Bencomo Rodríguez, Aniley Martínez González, Kenia María Padrón García, Reynel Pérez Mohamed, Carlos Oro Cortina Estado actual de la Resonancia Magnética Cardíaca en Cuba, perspectivas futuras. Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular 2019; 25(1)
11. Ammass NM, Seward JB, Bailey KR, et al: Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. Circulation 101:2490,2000.
12. Mann DL, Bristow MR: Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. Circulation 111:2837, 2005.
13. Hoffbrand AV: Diagnosing myocardial iron F overload. Eur Heart J 22:2140, 2001.
14. William J. McKenna y Perry Elliott. Enfermedades del miocardio y del endocardio. En: Goldman-Cecil. Tratado de Medicina Interna. 25 ed. España: Elsevier; 2017. p. 320-339.
15. Iron Overload Cardiomyopathy in Clinical Practice. Kremastinos, Dimitrios T. and Farmakis, Dimitrios. Atenas, Grecia: Circulation – Journal of the American Heart Association, 2011, Vol. 124. 2253-2263
16. Joshua M. Hare. Miocardiopatía dilatada, restrictiva e infiltrante. En: Braunwald E. Tratado de cardiología. V.1. 9 ed. N Engl J Med 2013; 68: 1583-1600
17. Iron Overload Cardiomyopathy. Pradeep Gujja, Douglas R. Rosing, Dorothy J. Tripodi. 13, Cincinnati, Ohio y Bethesda, Maryland: Journal of the American College of Cardiology, 2010, Vol. 56. 1001-12.

18. Earliest cardiac toxicity induced by iron overload selectively inhibits electrical conduction. Schwartz KA, Li Z, Schwartz DE, Cooper TG, Braselton WE. Department of Medicine, Michigan State University, East Lansing, Michigan, USA.: *J Appl Physiol*, 2002, Vol. 93. 746-51.
19. Ptaszek LM, Price ET, Hu MY, et al: Early diagnosis of hemochromatosis-related cardiomyopathy with magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 7:689, 2005.
20. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:183---94.
21. 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.
22. Penugonda N, Cardiac MRI. in infiltrative disorders: a concise review. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6:134---6
23. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for early diagnosis of myocardial iron overload. L.J. Anderson, S Holden, B. Davis, E. Prescott, C.C. Charrier, N.H. Bunce, D.N. Firmin, B. Wonke, J. Porter, J.M. Walker and D.J. Pennell. London, United Kingdom : *European Heart Journal*, 2001, Vol. 22. 2171-2179.
24. Mimicking liver iron overload using. Wood JC, Fassler J, Meade T. *Mag Res Med.*, 2004, Vol. 51. 607-611.
25. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009;120:1961---8.
26. 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.
27. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med*. 2001;111:349e54.
28. Kremastinos DT. Heart failure in beta-thalassemia. *Congest Heart Fail*. 2001;7, 312e4.

29. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, 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, 348e55.
30. Leonardi B, Margossian R, Colan SD, Powell AJ. Relationship of magnetic resonance imaging estimation of myocardial iron to left ventricular systolic and diastolic function in thalassemia. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1, 572e8
31. J. Sanz et al. / *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(9):849–861. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0300893216301981>
32. P. van der Bijl et al. / *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(11):961–970. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S030089321830294X>

Anexo 1: Arriba ejemplos de cortes estrictos o intrínsecos según los distintos planos. Abajo cortes intrínsecos del corazón.

