



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA EN
ATAXIA DE FRIEDREICH: SEGUIMIENTO
CARDIACO DE LAS TERAPIAS ANTIOXIDANTES

Tesis doctoral

Emilio Cuesta López

Madrid 2017

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA EN ATAXIA
DE FRIEDREICH: SEGUIMIENTO CARDIACO DE LAS
TERAPIAS ANTIOXIDANTES

Autor: Emilio Cuesta López

Directores: Prof. Dr. D. José Luis López-Sendón Hentschel

Prof. Dr. D. Francisco Javier Arpa Gutiérrez

Prof. Dra. Dña. Montserrat Bret Zurita

Madrid, 2017

El Dr. D. José Luis López-Sendón Hentschel, Profesor Ad Honorem de la Facultad de Medicina de la Facultad Autónoma de Madrid, jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Universitario La Paz y miembro del IdiPAZ, el Dr. D. Francisco Javier Arpa Gutiérrez, Profesor Ad Honorem del Departamento de Anatomía Histología y Neurociencia de la Facultad de Medicina de la Facultad Autónoma de Madrid y miembro del IdiPAZ y la Dra. Dña. Montserrat Bret Zurita, profesora asociada del servicio de Radiología del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICAN

Que el trabajo “Resonancia Magnética Cardíaca en Ataxia de Friedreich: seguimiento cardíaco de las terapias antioxidantes” ha sido realizado por D. Emilio Cuesta López bajo nuestra supervisión y dirección y que el mismo reúne la originalidad, rigor metodológico y demás requisitos legales para proceder a su defensa pública como Tesis Doctoral.

Y para que así conste a efectos académicos firmamos el presente certificado en Madrid a 27 de Marzo de 2017.

Dr. José Luis López Sendón Hentschel

Dra. Montserrat Bret Zurita

Dr. Francisco Javier Arpa Gutiérrez

A Montse

A Cristina y Laura

Agradecimientos

La realización de la presente tesis doctoral ha sido posible gracias a la colaboración de muchas personas que de una forma u otra han contribuido a ella. Por ello desearía expresarles mi agradecimiento.

En primer lugar quiero dar las gracias a mis directores de Tesis, el Dr. J.L. López Sendón Hentschel, al Dr. Francisco Javier Arpa Gutiérrez y la Dra. M. Bret Zurita. Les agradezco la confianza que han depositado en mí, el tiempo que han dedicado a este trabajo y los consejos y sugerencias que me han aportado. Sin su apoyo, esfuerzo y dedicación este proyecto no habría sido posible.

Quiero agradecer al Servicio de Neurología su disposición y apoyo para la realización de este trabajo, estando siempre dispuesto a aportar soluciones e ideas para estudiar mejor a estos pacientes.

También quiero reconocer y agradecer la inestimable colaboración del Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz, en especial a Jesús Díez por su paciente ayuda en el análisis estadístico.

Quiero agradecer a mis compañeras de la sección de Imagen Cardio-Torácica el interés y disposición que han mostrado.

No quiero olvidarme de mis compañeros TER y ATS-DUE, sin los cuales habría sido imposible la realización de los estudios.

Finalmente quiero agradecer a mi familia y amigos la paciencia con la que han sobrellevado la realización de este trabajo. En especial a mis hijas, Cristina y Laura, y a mi mujer Montse por su apoyo y comprensión.

ÍNDICE

Índice general

I

Índice general	13
Lista de Abreviaturas	25
Resumen	31

CAPITULO 1

1. Introducción	39
1.1. Ataxia de Friedreich.....	39
1.1.1. Genética.....	40
1.1.2. Patogénesis	45
1.1.2.1. Funciones de la Frataxina (FXN)	46
1.1.2.2. Anatomía patológica cardiaca	49
1.1.3. Hallazgos clínicos	52
1.1.3.1. Neurológicos.....	53
1.1.3.2. Cardiacos	54
1.1.3.3. Metabólicos	58
1.1.4. Tratamiento en AF	58
1.1.4.1. Idebenona	59
1.1.4.2. Riboflavina	61
1.1.4.3. Quelantes de hierro (Deferoxamine; Deferiprone).....	61

CAPITULO 2

2. Resonancia magnética cardiaca (RMC)	67
2.1. Introducción	67
2.2. Bases físicas de la resonancia magnética (RM)	68
2.3. Seguridad y contraindicaciones	71
2.4. Preparación del paciente	71
2.5. Procedimiento	73
2.5.1. Equipos	73
2.5.2. Antenas	74
2.5.3. Adquisición del estudio	75
2.5.3.1. Planos de adquisición	75
2.5.3.2. Secuencias empleadas.....	79
2.6. Contraste utilizado en la RMC	80
2.7. Bases fisiopatológicas del realce tardío miocárdico (RTM)	82
2.8. Procedimientos de cuantificación	83

CAPITULO 3

3. Hipótesis y Objetivos	91
3.1. Hipótesis del estudio.....	91
3.2. Objetivos.....	93
3.2.1. Objetivos principales.....	93
3.2.2. Objetivos secundarios	93

CAPITULO 4

4. Material y método.....	97
4.1. Definición del estudio	97
4.1.1. Tipo de estudio	97
4.1.2. Periodo de estudio	97
4.1.3. Criterios de inclusión en el estudio	97
4.1.4. Criterios de exclusión en el estudio	98
4.1.5. Población del estudio	98
4.1.6. Confidencialidad.....	98
4.1.7. Formulario para recogida de datos	99
4.1.8. Revisión de los casos.....	99
4.1.9. Sistemática de análisis.....	99
4.2. Método de estudio de la RMC	100
4.2.1. Preparación del paciente y consentimiento informado	100
4.2.2. Equipo, secuencias y parámetros empleados	100
4.2.3. Administración de contraste intravenoso	101
4.2.4. Post - procesado	101
4.3. Datos de entrada al estudio estadístico	109
4.3.1. Datos generales	109
4.3.2. Parámetros clínicos.....	109
4.3.3. Valoración cardiaca	109
4.3.4. Otras variables utilizadas	110
4.4. Método estadístico	110
4.5. Definiciones	112

CAPITULO 5

5. Resultados	115
5.1. Características basales de la población estudiada	115
5.1.1. Características de la muestra	115
5.1.1.1. Sexo.....	115
5.1.1.2. Edad media y edad de inicio	116
5.1.2. Características antropométricas y genéticas	117
5.1.2.1. Peso	117
5.1.2.2. Altura	117
5.1.2.3. Superficie Corporal	118
5.1.2.4. Repetición de Tripletas GAA.....	118
5.1.3. Análisis de la técnica diagnóstica.....	118
5.1.4. Factibilidad	119
5.2. Estudio analítico	119
5.2.1. Análisis de las variables cuantitativas cardíacas en el estudio inicial (basal)	119
5.2.2. Análisis de las variables cardíacas postratamiento	125
5.2.3. Análisis de las variables cardíacas en pacientes tratados con Riboflavina	126
5.2.4. Análisis de las variables cardíacas en pacientes tratados con Idebenona.....	129
5.2.5. Análisis de otros parámetros cardíacos.....	132
5.2.6. Asociación entre variables neurológicas y cardíacas	133

5.2.6.1. Estudio basal: ataxia de la marcha - variables cuantitativas cardiacas.....	134
5.2.6.2. Estudio de seguimiento: ataxia de la marcha - variables cuantitativas cardiacas.....	136
5.2.6.3. Estudio basal: ataxia de bipedestación - variables cuantitativas cardiacas.....	138
5.2.6.4. Estudio de seguimiento: ataxia de bipedestación - variables cuantitativas cardiacas.....	140
5.2.7. Asociación entre variables cardiacas y repetición de tripletes GAA1	141
5.2.8. Asociación entre variables cardiacas y tiempo de evolución de la enfermedad.....	143

CAPITULO 6

6. Discusión	149
6.1. Estudio basal	150
6.1.1. Hallazgos cardiacos relevantes encontrados en situación basal	152
6.1.1.1. Función ventricular.....	152
6.1.1.2. Masa cardiaca	153
6.1.1.3. Grosor de septo interventricular.....	154
6.1.1.4. Grosor de la pared posterior	154
6.1.1.5. Realce tardío miocárdico.....	157
6.1.1.6. ECG.....	160
6.1.2. Hallazgos cardiacos y genética	164
6.1.3. Hallazgos cardiacos y clínica neurológica.....	166
6.2. Estudios de seguimiento pos tratamiento.....	167

6.2.1. Función ventricular y morfología cardiaca en el seguimiento	169
6.2.1.1. Función ventricular en el seguimiento	169
6.2.1.2. Morfología ventricular en el seguimiento	171
6.2.2. Hallazgos cardiacos y clínica neurológica.....	174
6.3. Progresión de la enfermedad.....	181
6.4. Nuevas terapias.....	186
6.6. Consideraciones finales.....	195
6.7. Limitaciones del estudio.....	198

CAPITULO 7

Conclusiones	201
--------------------	-----

CAPITULO 8

Bibliografía	205
--------------------	-----

CAPITULO 9

Anexo.....	223
------------	-----

FIGURAS

Figura 1: Localización mitocondrial de la Frataxina humana en células humanas vivas.....	41
Figura 2: Estructura 3D de la Frataxina humana.....	44
Figura 3: Sección transversal de músculo cardiaco con tinción <i>Brasilia</i>	50

Figura 4: Visión microscópica de miocardio en AF con tinción Tricrómico de Masson.....	50
Figura 5: Diferentes estadios evolutivos de acúmulo de hierro en la cardiomiopatía de la AF.	51
Figura 6: ECG de paciente con AF con alteraciones en las ondas T	55
Figura 7: Imagen de ecocardiografía en paciente con AF con miocardiopatía hipertrófica concéntrica.	56
Figura 8: Representación esquemática de la Idebena 59	59
Figura 9: La cadena transportadora de electrones	60
Figura 10: Mecanismo de transferencia del Fe mitocondrial.	62
Figura 11: Dipolo magnético.	69
Figura 12: Campo magnético.	70
Figura 13: Movimiento cardiaco y RMC.....	72
Figura 14: Antenas.....	74
Figura 15: Planos cardiacos..	75
Figura 16: Localizadores ortogonales. Planos axial, sagital y coronal	76
Figura 17: Localizador eje largo dos cámaras	77
Figura 18: Localizador eje corto.....	77
Figura 19: Plano cuatro cámaras.....	78
Figura 20: Plano tres cámaras.....	78
Figura 21: Realce tardío miocárdico.....	83
Figura 22: Secuencia cine eje corto SSFP de todo el VI.....	85
Figura 23: Curvas de Volumen / tiempo de llenado y vaciado del ventrículo.	86
Figura 24: Trazado endo y epicárdico ventricular.....	102

Figura 25: Plano 4C y eje corto para realizar las medidas del septo y pared posterior.....	104
Figura 26: Paredes del VI divididas en 17 segmentos acorde a la terminología de la AHA.	104
Figura 27: volumen miocárdico	105
Figura 28: Planimetría manual de los bordes endo y epicárdicos de ambos ventrículos.....	106
Figura 29: Miocardiopatía hipertrófica asimétrica.....	122
Figura 30: RTM miocardiopatía hipertrófica severa.	124
Figura 31: RTM miocardiopatía hipertrófica concéntrica	124
Figura 32: RTM lineal en miocardiopatía dilatada.....	125

GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribución de pacientes según el sexo en ambos grupos de tratamiento.....	116
Gráfico 2: Distribución de la edad de los pacientes en ambos grupos.	117
Gráfico 3: Valores de FE basal de ambos ventrículos en sendos grupos...	120
Gráfico 4: <i>Box plot</i> que representan la dispersión de medidas en ambos grupos,.....	122
Gráfico 5: Datos de evolución del Vol / Lat y del VTD del VI basal y al año de tratamiento.....	127
Gráfico 6: Datos de evolución del VTS y VTD del VD basal y al año de tratamiento.....	128
Gráfico 7: Datos de evolución del GPP basal y al año de tratamiento.....	129

Gráfico 8: Datos de evolución del VTD del VI y del VD basal y al año de tratamiento.....	131
Gráfico 9: Datos de evolución del GSI basal y al año de tratamiento.	131
Gráfico 10: Grados de afectación neurológica	133
Gráfico 11: VTD y ataxia de la marcha.....	135
Gráfico 12: GSI y GPP / ataxia de la marcha.....	135
Gráfico 13 (izquierda) y 14 (derecha): Función ventricular / ataxia marcha.	137
Gráfico 15: Masa VI / ataxia marcha.....	137
Gráfico 16 y 17: Función y morfología ventricular en ataxia bipedestación.	139
Gráfico 18: Masa del VI y repetición de GAA.....	142
Gráfico 19 y 20: GSI y GPP / GAA.	142
Gráficos 21 y 22: Diferencias de VTD pre y pos tratamiento.....	143
Gráficos 23 y 24: Diferencias de GSI y GPP pre y pos tratamiento.....	144
Gráfico 25: Correlación positiva entre el GPP y el tiempo de evolución de la enfermedad.....	145

T

Tabla 1: Criterios de Harding para el diagnóstico de la AF	52
Tabla 2: Causas de muerte en la AF	57
Tabla 3: Parámetros medibles por RMC.	86
Tabla 4: Valores normales del Ventrículo Izquierdo y Ventrículo Derecho.	109
Tabla 5: Variables cardiacas basales de función cardiaca.....	119
Tabla 6: Variables cardiacas basales morfológicas.	123

Tabla 7: Variables de función y morfología cardiaca basal en el seguimiento.	126
Tabla 8: Variables funcionales cardiacas en el estudio de seguimiento (grupo Riboflavina).....	126
Tabla 9: Variables funcionales cardiacas en el estudio de seguimiento (grupo Idebenona).....	130
Tabla 10: Alteraciones del ECG basales.	132
Tabla 11: Asociación de variables cardiacas y ataxia de la marcha (basal).	134
Tabla 12: Asociación de variables cardiacas y ataxia de la marcha (seguimiento).	136
Tabla 13: Asociación de variables cardiacas y ataxia de bipedestación (basal).	138
Tabla 14: Asociación de variables cardiacas y ataxia de bipedestación (seguimiento).	140
Tabla 15: Relación de factores de riesgo y clasificación de Miocardiopatía.	162
Tabla 16: Clasificación por grupos de Miocardiopatía.....	163
Tabla 17: Evolución de los valores medios de la función ventricular y de la morfología cardiaca.	170
Tabla 18. Evolución de función ventricular y morfología cardiaca asociada a ataxia de la marcha y bipedestación.	175

Lista de Abreviaturas

2D: Bidimensional

3D: Tridimensional

8OHdg: 8-hidroxi-2-deoxiguanosina

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ADNmit: Ácido Desoxirribonucleico mitocondrial

ADW: Advantage windows

AF: Ataxia de Friedreich

ARM: Angio - RM

ARN / ARNm: Ácido ribonucleico/ ácido ribonucleico mensajero

ARNmit: Ácido ribonucleico mitocondrial

ATP: Trifosfato de adenosina

BA: *Body array*

CIN: *Contrast Induced Nephropathy*

CIV: Contraste Intravenoso

CFe - S: *Cluster* hierro - sulfuro

CM: Campo magnético.

CoQ10: Coenzima Q10

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECG: Electrocardiograma

EEG: Electroencefalograma

ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica

ELISA: *Enzyme - linked immunosorbent assay*

EM: Esclerosis Múltiple

EP: Enfermedad de Parkinson

EPO: Eritropoyetina

ESC: *European Society of Cardiology*

ETE: Ecocardiografía Transesofágica

ETT: Ecocardiografía Transtorácica

FARS: *Friedreich Ataxia Rating Scale*

Fe: Hierro

FE: Fracción de Eyección

FIESTA: *Fast Imaging Employing Steady State Acquisition*

FOV: *Field Of View*

FSE: *Fast spin echo*

FSN: Fibrosis Sistémica Nefrogénica

FXN: Frataxina

GAA: Guanina Adenina Adenina

GAPDH: Gliceraldehido - 3 - fosfato deshidrogenasa

Gd: Gadolinio

GE: *General Electric*

GPP: Grosor de pared posterior

GSI: Grosor de septo interventricular

GST: Glutation - S - transferasa

GPX - Se: glutation peroxidasa seleno - dependiente

GRE: Echo de Gradiente / *Gradient Echo*

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

I: Idebenona

IC: Insuficiencia cardiaca

ICARS: *International coordinated ataxia ratings scale*

IMC: Índice de masa corporal

IR: Inversión - Recuperación

Kda: kilodalton

KO: *Knockout*

MC: Miocardiopatía

MCD: Miocardiopatía dilatada

MCH: Miocardiopatía hipertrófica

MnSOD: Superóxido dismutasa mitocondrial dependiente de manganeso

ms: milisegundos

PACS: *Picture Archiving and Communication System*

R: Riboflavina

RLO: Radicales libres de oxígeno

RLN: Radicales libres de nitrógeno

RM: Resonancia Magnética

RMC: Resonancia Magnética Cardiaca

ROC: *Receiver Operator Characteristic*

ROI: *Region Of Interest*

RTM: Realce tardío de miocárdio

rHuEPO: Eritropoyetina recombinante humana

s: Segundos

S: Sulfuro

SARA: *Scale for Assessment Rating of Ataxia*

SD: *Standar Deviation*

SDH: Succinato deshidrogenasa

SE: *Spin Echo*

SIV: Septo interventricular

SSFP: *Steady State Free Precession*

SW: *Slice Width* / grosor o ancho efectivo de la sección de las imágenes

Tesla: T

T1: T uno

T2: T dos

T2*: T dos estrella

TI: Tiempo de Inversión

TSE: *Turbo spin echo*

TSVI: Tracto de Salida del Ventrículo Izquierdo

VD: Ventrículo Derecho

VI: Ventrículo Izquierdo

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

VR: Reconstrucción Volumétrica / *Volume Rendering*

VTS: Volumen telesistólico

VTD: Volumen telediastólico

WHO: *World Health Organization*

RESUMEN

Resumen

TITULO: Resonancia Magnética Cardíaca en Ataxia de Friedreich: seguimiento cardíaco de las terapias antioxidantes.

INTRODUCCIÓN:

La Ataxia de Friedreich es una enfermedad neurodegenerativa progresiva autosómica recesiva y la más frecuente de las ataxias hereditarias de temprano comienzo en Europa. Además de la progresiva incapacidad neurológica que acaba postrando a estos pacientes en silla de ruedas, se ha observado que algunos desarrollan una severa miocardiopatía (fundamentalmente hipertrófica) que puede ocasionarles una muerte prematura debido a insuficiencia cardíaca o arritmia.

OBJETIVOS:

1. Identificación y caracterización de la afectación miocárdica mediante Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) en la AF.
2. Correlación con las manifestaciones clínicas cardíacas.
3. Potencial efecto del tratamiento de las terapias actuales sobre la evolución de las alteraciones cardíacas.

MATERIAL Y MÉTODO:

Se realizó RMC a 30 pacientes con Ataxia de Friedreich en situación basal y tras un año de tratamiento con Riboflavina y dos con Idebenona a lo largo de un periodo de tres años. Se informó a todos los pacientes de la realización de los estudios de Resonancia Magnética en un equipo de 1.5 T, así como de la utilización de contraste paramagnético (Gadolinio). Se recogieron también datos de evolución neurológica, información genética, clínica cardiaca y otros procedimientos (ECG) a lo largo de ese periodo de tiempo. Se realizó análisis estadístico con la colaboración de la Sección de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz, mediante el programa SPSS versión 23.0 para Windows.

RESULTADOS:

De los 30 pacientes estudiados en situación basal, tan solo 3 (10 %) presentaban una FE del VI inferior al 50 %. En uno de ellos estaba severamente deprimida (12 %) y en los otros dos moderadamente deprimida (39 y 40 %), siendo los tres únicos casos con presencia de RTM. La media de FE para el grupo de Riboflavina era de 63 % y de 74 % para el de Idebenona. El VTS del VI normalizado fue de 17,6 mL / m² de media, valores disminuidos respecto a los valores normales encontrados en la literatura. Aunque el VTS VI para el grupo de Riboflavina fue de 19,7 mL / m² y para el grupo de Idebenona de 11,8 mL / m², no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El VTD del VI fue de aproximadamente de 48,3 mL / m², 50,7 mL / m² para el grupo de Riboflavina y 46 mL / m² para el grupo de Idebenona. Estos valores también

estaban muy disminuidos respecto al valor normal. El Vol / Lat del VI fue de media de 56,3 mL / m², siendo valores aumentados respecto a los valores normales. Aproximadamente el 53,3 % de los pacientes mostraban valores de masa cardiaca global y normalizada superior a los valores correspondientes a su sexo y edad, aunque dentro del rango de normalidad establecido en la literatura. El 70 % presentaban un GSI por encima de la media, de los cuales el 50 % presentaba rangos de hipertrofia. Y para el GPP, el 66,7 % estaban hipertróficos. Existía una clara relación entre el grado de hipertrofia y disfunción ventricular con el mayor número de repetición de tripletes GAA1 y con mayor gravedad de ataxia, tanto de la marcha como de bipedestación. En general, podemos decir que todos los parámetros de función ventricular aumentaron ligeramente en el estudio de control pos tratamiento con Idebenona (El VTD normalizado del VI a los dos años de tratamiento con Idebenona aumentó en una media de 13 mL (p = 0,028).

El Volumen / Latido del VI también aumentó ligeramente, quedándose cerca del rango de la significación estadística (p = 0,075).

El VTD normalizado del VD aumentó una media de 8,4 mL a los dos años, con valor de p = 0,046.

El Volumen / Latido del VD aumentó en el control pos tratamiento una media de 11,3 mL, estando en rango de significación estadística (p = 0,028).

En general, podemos decir que todos los parámetros de función ventricular de ambos ventrículos aumentaron en el control pos tratamiento en el grupo de Riboflavina entre un 22 y 26,7 % para el VI y de 29,3 y 31 % para el VD.

El GPP del VI disminuyó en el estudio de control al año, con una media de 1 mm ($p = 0,045$). El GPP mostró una disminución del 10,3 % en el control pos tratamiento, con una correlación negativa a favor de mejoría.

CONCLUSIONES:

- 1- En situación basal, aproximadamente el 53 % de los pacientes con AF de nuestra muestra presentó alteraciones sugestivas de afectación cardiaca por la enfermedad.
- 2- En el estudio morfológico cardiaco mediante RM de pacientes con AF la hipertrofia ventricular fue la anomalía cardiaca observada con mayor frecuencia. Se detectaron valores de hipertrofia en el grosor de la pared posterior (66,7 %), en el grosor del septo interventricular (50 %) y en la masa cardiaca (20 %), comparado con los rangos normales para sexo y edad.
- 3- Se observó en el seguimiento un aumento progresivo de la masa ventricular izquierda de todos los pacientes, que en un contexto de disminución del grosor del septo y del grosor de la pared posterior, sólo podemos explicar como una hipertrofia excéntrica.
- 4- El aumento de masa ventricular izquierda fue mayor en aquellos casos con mayor grado de ataxia de la marcha.
- 5- La disfunción ventricular izquierda sistólica se apreció en un porcentaje clínicamente significativo de pacientes, presentando el 10 % una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50 %.

- 6- Las alteraciones encontradas en resonancia magnética precedieron a las alteraciones del ECG y a las manifestaciones clínicas hasta en un 36,6 % de los casos.
- 7- Todos los casos con fibrosis en el Realce tardío miocárdico (10%) se asociaron con peor función cardíaca y mayor grado de hipertrofia o de miocardiopatía dilatada.
- 8- Hay una cierta correlación entre la afectación cardíaca y la genética, observando que los pacientes con mayor número de repetición de tripletes GAA1 (> 600) mostraban mayores valores de masa, grosor de septo interventricular y grosor de pared posterior del ventrículo izquierdo.
- 9- Cuanto peor es la clasificación neurológica mayor es la afectación cardíaca, probablemente asociada a una mayor severidad y tiempo de evolución de la enfermedad.
- 10- Este estudio no permite asegurar que los tratamientos con Riboflavina o Idebenona frenen la progresión de la enfermedad, si bien en algunos casos se observó mejoría, no esperada en una patología de evolución progresiva.

1. INTRODUCCIÓN

Capítulo 1

1. Introducción

1.1. Ataxia de Friedreich

Nicholaus Friedreich, patólogo y profesor de Medicina en Heidelberg, en 1863, fue el primero en describir una enfermedad en seis pacientes de dos familias diferentes, caracterizada clínicamente por ataxia y patológicamente por “una atrofia degenerativa de las columnas posteriores de la médula espinal” que podía afectar a niños de padres no enfermos. ¹.

La ataxia de Friedreich (AF) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva autosómica recesiva y la más frecuente de las ataxias hereditarias de temprano comienzo en Europa, con una frecuencia de portadores que oscila entre 1 / 60 – 1 / 120 y una prevalencia entre 1 / 30000 – 1 / 50000 habitantes. ². Pierre Vankan estableció que la prevalencia de esta enfermedad en Europa presentaba un gradiente del suroeste del continente hacia el noreste, con alta prevalencia de aproximadamente 1 - 20.000 en el norte de España, sur y centro de Francia e Irlanda y una baja prevalencia de 1 - 250.000 en Escandinavia, este de Alemania, Austria y Rusia. ³.

Presenta una frecuencia similar en ambos sexos ⁴ y, aunque se observa en todos los países y etnias, existen zonas con mayor agrupamiento de casos (Rimouski; Québec y Kathikas-Arodhes; Chipre). ^{5,6}. Estudios recientes

confirman la existencia de aproximadamente 15.000 afectados en todo el mundo y 5000 casos en Estados Unidos. ⁷

Además de la progresiva incapacidad neurológica, la AF causa patología cardíaca, fundamentalmente miocardiopatía hipertrófica (MCH) y un riesgo aumentado de diabetes mellitus. ⁷ Anomalías esqueléticas como cifoscoliosis y pie cavo son comunes, apareciendo los primeros síntomas alrededor de la pubertad. En el curso de 10 - 15 años desde su inicio, la debilidad progresiva y la ataxia de tronco resultan eventualmente incapacitantes para la vida diaria.

Además de la afectación neurológica, el corazón va a ser clave en términos de supervivencia y calidad de vida. Algunos enfermos desarrollan una severa miocardiopatía que puede ocasionarles una muerte prematura debido a insuficiencia cardíaca o arritmia. Las complicaciones derivadas de la diabetes también pueden contribuir a la rápida progresión de la enfermedad. Como en el caso de la mayoría de trastornos neurodegenerativos, no existe un tratamiento probado que sea curativo de la enfermedad. Es más, no existen tratamientos sintomáticos efectivos que nos aseguren la no progresión del proceso neurodegenerativo. ⁸

1.1.1. Genética

El defecto molecular causante de la AF se encuentra en la zona proximal del brazo largo del cromosoma 9 (9q13; gen X25; 95 kb - 7 exones -, localización citogenética actual 9q21.11). Se cree que este defecto ocasiona el 98 % de las mutaciones y es el responsable de codificar una proteína mitocondrial

soluble de 18 kilodalton (kda) y 210 aminoácidos llamada Frataxina (FXN). El principal ácido ribonucleico mensajero (ARNm) tiene un tamaño de 1.3 kilobases y corresponde a 5 exones (numerados 1 – 5a). Variantes menores de transcripción contienen un exón alternativo 5b y existe un sexto exón no codificante cuyo significado funcional se desconoce. La FXN tiene un péptido líder N-terminal que dirige su localización subcelular a la mitocondria. ⁹.

El gen de la FXN se expresa en todas las células, pero en niveles variables en los diferentes tejidos y durante los diferentes estadios del desarrollo y esto puede explicarse, en parte, por las diferencias en contenido mitocondrial. En humanos adultos, el ARNmit de la FXN es más abundante en el corazón y en la médula espinal, seguido por el hígado, músculo y páncreas. ⁹.

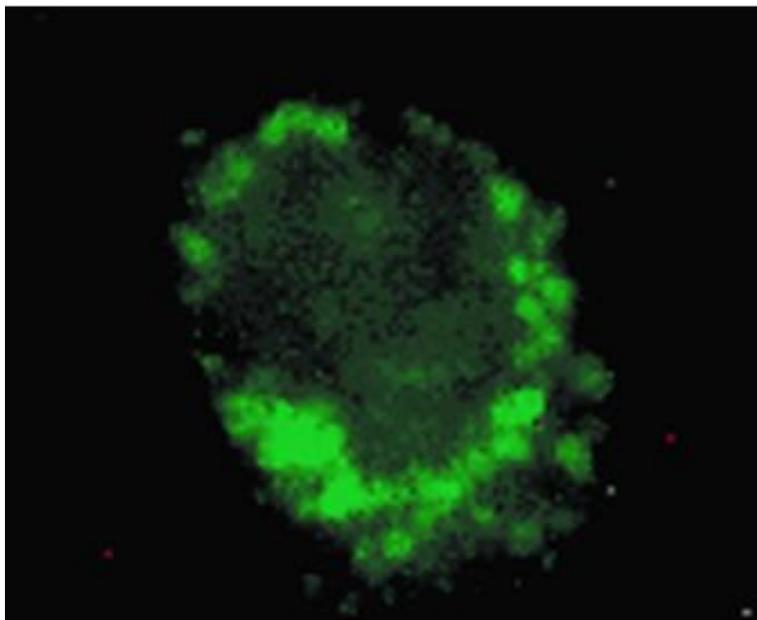


Figura 1: Localización mitocondrial de la Frataxina humana en células humanas vivas. ¹⁰.

Día a día se ha ido reforzando la hipótesis de que el genoma mitocondrial juega un papel esencial en las enfermedades neurodegenerativas como la AF.

11.

Esto explica que desórdenes en el ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmit) presenten especificidad tisular, es decir, aunque una mutación mitocondrial esté presente en todos los tejidos, solo algunos van a estar afectados y expresarán la patología. Debido a la coexistencia en las células de ambos, ADN normal y ADN mitocondrial, los niveles de mutación pueden variar considerablemente entre mitocondrias, células e incluso tejidos.

Recientemente se ha observado que el grado de metilación del ADN en el locus de la FXN alrededor de la expansión del triplete se ha correlacionado con el grado de expresión de FXN y con el curso clínico de la enfermedad, pudiendo explicar en cierto modo la variabilidad relativa al fenotipo. ¹².

La AF está causada por una única mutación, la hiperexpansión del triplete Guanina Adenina Adenina (GAA) repetido en el primer intrón del gen de la FXN. Mientras que la repetición normal del triplete GAA en sujetos sanos es de aproximadamente 6 - 36, en enfermos puede variar desde 70 a más de 1700 triplete, la mayoría entre 600 - 900. ¹³.

Hasta la fecha, la AF es la enfermedad más frecuente causada por la repetición de un triplete y la única causada por la expansión del triplete GAA. En todos los pacientes con AF se han encontrado mutaciones en heterocigosis para la expansión del triplete GAA repetido. ^{9,14}.

Tal como se ha demostrado con animales modelo genéticamente modificados tipo *Knockout* (KO) de AF, es necesario un nivel residual mínimo de FXN durante el desarrollo embrionario. ¹³. La expansión del triplete GAA permite la síntesis de algo de FXN estructuralmente y funcionalmente normal, probablemente porque la secuencia de codificación no está involucrada en la mutación. Los niveles residuales de FXN varían dependiendo de la longitud

de la expansión y del tipo celular. El tamaño de la expansión va a determinar el nivel de expresión residual de FXN. Además, se ha establecido una correlación entre el tamaño de la repetición GAA y la edad de comienzo de la enfermedad, la progresión, el confinamiento en una silla de ruedas, la miocardiopatía, la diabetes, la atrofia óptica y la pérdida de audición. ¹⁵⁻¹⁷.

No obstante, existen diferencias en la edad de comienzo que no se pueden justificar únicamente por la expansión del triplete, lo cual nos indica que otros factores influyen también en el fenotipo (mosaicismos, variaciones e interrupciones en la secuencia de repetición, genes modificados, factores ambientales...). Las variaciones en la secuencia de ADNmit pueden jugar un papel importante en este hecho, habiéndose encontrado fragmentos de este ADN en pacientes con edad de comienzo más tardío y con menor grado de miocardiopatía. ¹⁸.

Si la expansión del triplete GAA no hubiera ocurrido, probablemente la AF no existiría; y esto se explica en parte porque otras mutaciones conocidas de FXN que han surgido en homocigosis, han producido tal pérdida de función que ha sido incompatible con la vida en la fase de desarrollo. De hecho, la enfermedad nunca se ha diagnosticado en individuos de grupos étnicos en los cuales la expansión GAA no se ha encontrado, incluyendo población nativa del Lejano Oriente, África sub-sahariana y zonas concretas de Australia. ¹⁹.

La expansión GAA es inestable cuando se transmite de padres a hijos. ⁹. Expansiones y contracciones se encuentran por igual después de la transmisión materna, mientras que tras la transmisión paterna lo que se

encuentra más frecuentemente son las contracciones. ²⁰. La expansión GAA parece que también es inestable en células somáticas ²¹, lo cual ha abierto la posibilidad de que esto pudiera producirse preferentemente en algunos tipos celulares, por ejemplo neuronas, lo que contribuiría al daño selectivo de esas células en la AF. ²².

La repetición GAA es un tracto de ADN que contiene solo purinas en una cadena y solo pirimidinas en la otra. Esto provoca una morfología tridimensional especial llamada *sticky DNA* que inhibe de forma muy llamativa la transcripción in vitro, aportando una explicación al silencio de expresión del gen de la FXN en esta enfermedad. ²³.

Para explicar el modelo de la FXN en la AF se han propuesto dos modelos. El primer modelo implica un bloqueo transcripcional creado por la expansión del triplete, el cuál induce la formación del mencionado DNA con morfología 3D anómala. El segundo modelo implica efectos heterocromáticos causados por la expansión.

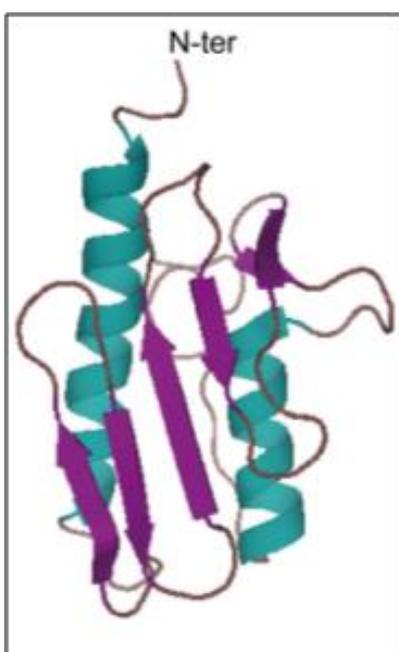


Figura 2: Estructura 3D de la Frataxina humana. (1LY7). ²⁴.

A lo largo de estos últimos años parece haber quedado claro que el gen de la FXN es heterocromatinizado y diana de regulación epigenética. Se cree, no obstante, que el "tripleplex DNA" puede tener un papel en el desencadenamiento de esta heterocromatinización, siendo posible la participación de ambos modelos. ²⁵.

1.1.2. Patogénesis

Cada vez existe mayor evidencia de la participación mitocondrial en alteraciones neurodegenerativas humanas, incluyendo enfermedades como la Enfermedad de Parkinson (EP), Enfermedad de Alzheimer (EA), Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), Esclerosis Múltiple (EM) y AF.

Una mutación a veces heredada, a veces adquirida, altera el funcionamiento de la cadena transportadora de electrones ²⁶, lo que se traduce en un descenso de la producción de Trifosfato de Adenosina (ATP) con la consiguiente elevación de radicales libres tóxicos y la alteración de la homeostasis del calcio. Como consecuencia de esta disminución de ATP se producirá un daño mitocondrial que incluye la oxidación del ADN, proteínas y lípidos que alterarán la permeabilidad y ocasionarán degeneración y muerte celular. ²⁷.

Aunque la secuencia precisa de eventos en la patogénesis de la AF permanece incierta, un metabolismo intramitocondrial alterado con elevación del hierro (Fe) libre y el consecuente estrés oxidativo se consideran como un posible mecanismo patogénico. Existe evidencia significativa que en la patogénesis de varios trastornos neurodegenerativos incluyendo la AF se

encuentran radicales libres de oxígeno (RLO) y radicales libre de nitrógeno (RLN), acompañados de una importante disfunción mitocondrial.

La expansión del triplete GAA localizado en el primer intrón del gen produce una reducción severa de la concentración de FXN, la cual se localiza en la matriz mitocondrial y parece tener entre otras funciones un papel crucial en la homeostasis del hierro (Fe). ²⁸.

1.1.2.1. Funciones de la Frataxina (FXN)

La FXN es una proteína que ha sido celosamente conservada a lo largo de la evolución, en todos los organismos, desde bacterias a humanos. ²⁹. Es llamativa la repetición de secuencias que existe en la región terminal C, que además es idéntica en aproximadamente el 25 % de los organismos y muy similar entre el 40 - 70 %, lo cual nos indica la importancia funcional que tiene. ³⁰.

Actualmente se sabe que la FXN forma parte de un complejo multiproteico que participa en la biogénesis de los *clusters* hierro-sulfuro (CFe-S), el cuál es alostéricamente activado. ³¹.

En organismos eucariotas, la FXN se codifica en el núcleo y se traslada al citoplasma para posteriormente ser importada al interior de la mitocondria. ³². Un procesamiento proteolítico en dos pasos eliminará la secuencia de tránsito, dando lugar a la proteína madura. ³³.

La FXN parece estar involucrada indirectamente en la exportación y / o importación del Fe mitocondrial. La primera evidencia de esta conexión fue la observación del acúmulo de Fe dentro de la mitocondria de la levadura

con delección del gen homólogo de FXN *Yfh1*, lo que provocaba un incremento del Fe intramitocondrial y elevación de RLO.¹⁰ Pronto se descubrió una conexión entre la pérdida de FXN y el déficit de CFe-S. Dichos *clusters* son complejos de átomos de Fe y S que sirven como grupos prostéticos para una serie de enzimas con distintas funciones, incluyendo las que participan en el metabolismo energético (aconitasa; complejos I, II y III de la cadena respiratoria), el metabolismo férrico (ferroquelatasa, proteína I respondedora de hierro), la síntesis de purinas y la reparación del ADN. Estos complejos Fe-S-enzimas se encuentran localizados en varios compartimentos celulares, incluyendo la mitocondria, el citosol y el núcleo.³⁴

La deficiencia de FXN provoca disfunción de estos complejos, tanto en los compartimentos intra como extramitocondrales.³⁵ Esta disfunción del complejo Fe-S-enzimas es primariamente el resultado defectivo de la síntesis del CFe-S, un proceso en el que la FXN está directamente implicada.³⁶

Estudios desarrollados en levaduras demostraron acúmulo de Fe en la mitocondria con defecto en la síntesis de complejos Fe-S³⁷, siendo todavía desconocido el mecanismo exacto de cómo se produce éste.^{38,39} La sobrecarga mitocondrial de Fe puede favorecer la oxidación de componentes celulares provocando el daño celular. En efecto, los radicales libres oxidantes inducidos por el Fe afectan a la fosforilación oxidativa, con déficit de actividad de la cadena respiratoria mitocondrial y del metabolismo energético tisular.

El incremento de la sensibilidad al estrés oxidativo se evidencia por el incremento de 8-hidroxi-2-deoxiguanosina (8O Hdg) en la orina y

malondialdehído en plasma. Por otro lado, las defensas antioxidantes de estos enfermos frente al estrés también están afectadas, con una alteración de la superóxido dismutasa mitocondrial dependiente de manganeso (MnSOD). También se ha observado una disminución de la actividad de la glutatión peroxidasa seleno-dependiente (GPX-Se) y que el cociente MnSOD/GPX-Se incrementa la actividad de la glutatión-S-transferasa (GST).

40.

El estudio endomiocárdico por biopsia en pacientes afectos de AF que presentan MCH concéntrica y delección del gen homólogo para FXN, ha revelado que su pérdida causa stress oxidativo con deficiencia combinada de una proteína del ciclo de Krebs (aconitasa) y tres complejos de intercambio respiratorio mitocondrial (complejos I a III). Estos dos hechos parecen ser los causantes de la MCH y además, conlleva una disminución importante del ADNmit con incremento de depósito férrico en el corazón, hígado y bazo. ^{41.}

La deficiencia de aconitasa sugiere que el estrés oxidativo puede inducir una amplificación del daño oxidativo, lo cual contribuye a mayor toxicidad y degeneración celular. ^{42.}

También existen evidencias que sugieren que la FXN puede eliminar RLO vía activación de la glutatión peroxidasa y elevación de tioles reducidos, de tal manera que la sobreexpresión transgénica de la FXN humana incrementaría la defensa celular antioxidante y reduciría la incidencia de transformación maligna celular. ^{43.}

En resumen, la FXN está íntimamente relacionada con diferentes aspectos del metabolismo intracelular del hierro, como son: la biogénesis del heme ^{44.}

la participación en CFe-S ^{36,45}, la fijación - almacenaje ⁴⁶ y la actividad como transportador - acompañante de hierro ⁴⁷.

Además se ha sugerido que tiene un papel en el control de la supervivencia celular, como demuestran los trabajos que documentan que células deficientes en FXN son más sensibles al estrés oxidativo ^{33,48,49} y aquellos que evidencian en modelos animales con deficiencia en FXN, mayor grado de muerte celular apoptoica y autofágica. ^{50,51}.

1.1.2.2. Anatomía patológica cardíaca

El análisis sistemático de muestras de autopsia fijadas o congeladas, de corazones de pacientes con AF, han demostrado que los cardiomiocitos de estos pacientes son significativamente más grandes que los de sujetos normales, confirmando la hipertrofia cardíaca que siempre se ha asociado a estos pacientes. Además se ha observado que los miocardiocitos de estos pacientes se encuentran rodeados de una capa de endomisio fibroso. ⁵².

La cuantificación de metal mediante histoquímica férrica, inmunohistoquímica e inmunofluorescencia de ferritinas citosólicas y mitocondriales ha demostrado que existe una extensiva co - localización de ferritina citosólica y mitocondrial en los cardiomiocitos de estos pacientes, representando esto una respuesta traslacional y transcripcional al acúmulo de hierro respectivamente. La acumulación de hierro progresa desde unos escasos gránulos, a agregados coalescentes observados en los cardiomiocitos fagocitados. ⁵³.

Se han realizado también estudios de marcadores inflamatorios (CD68) y hepcidina, observando que todos los casos analizados mostraban los "Criterios de Dallas" para miocarditis. La inflamación es un factor importante en la patogénesis de la cardiomiopatía de la AF. Las células inflamatorias visualizadas contenían CD68 y ferritina citosólica, además de mostrar la mayoría, marcadores de la hormona reguladora del Fe, hepcidina.

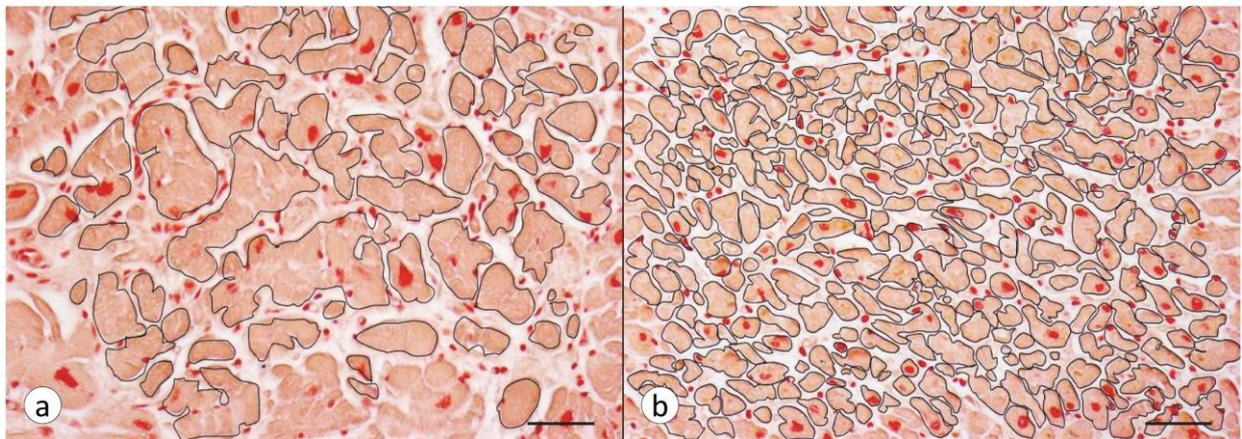


Figura 3: Sección transversal de músculo cardíaco con tinción *Brasia*. (a) Paciente con AF, (b) paciente normal. En la AF se observa una disminución del número de fibras, hipertrofia, contornos irregulares, y tamaños diferentes con engrosamiento del endomisio. En el control normal, las fibras son mucho más pequeñas y homogéneas. ⁵⁴.

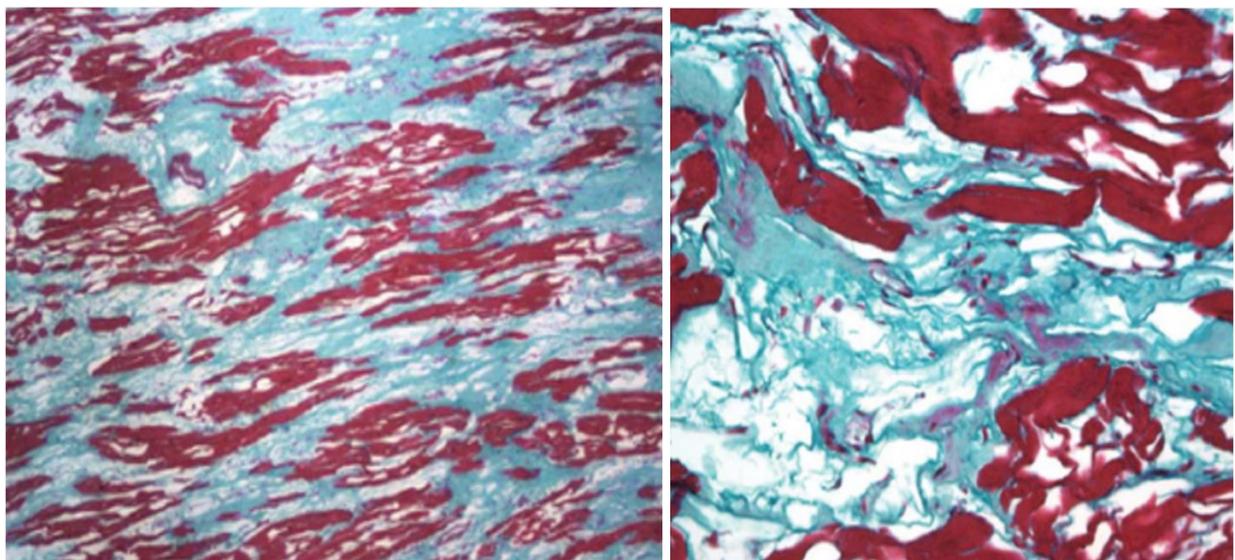


Figura 4: Visión microscópica de miocardio en AF con tinción Tricrómico de Masson. Hipertrofia de fibras musculares, Infiltración linfocitaria y eosinofílica, Degeneración grasa, Fibrosis intersticial con proliferación colágena importante. ⁵⁵.

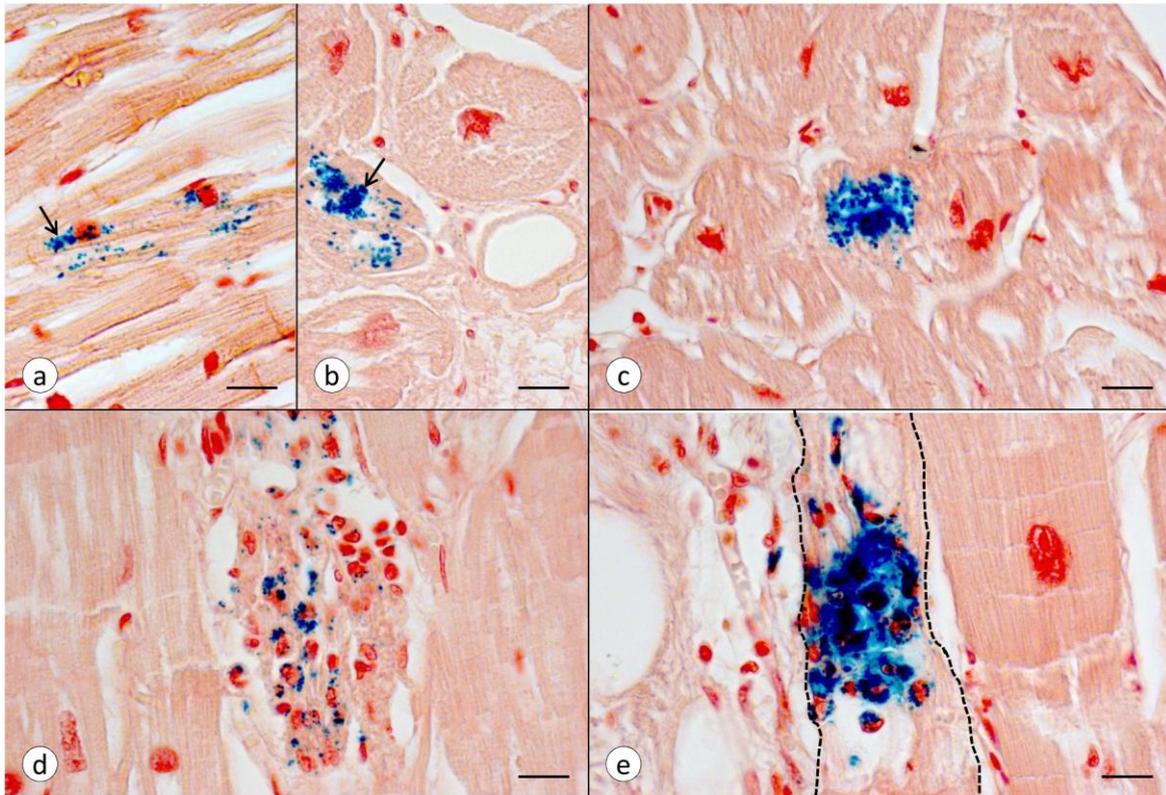


Figura 5: Diferentes estadios evolutivos de acúmulo de hierro en la cardiomiopatía de la AF. A) Depósito punteado paralelo al eje largo del cardiomiocito y cerca del núcleo, con fibras intactas. B) Corte transversal de la misma célula. C) Estadio más avanzado de acúmulo de hierro y agregación. D) Nódulo inflamatorio con macrófagos que contienen hierro granular. E) Fagocitos cargados de hierro que invaden y reemplazan en sarcoplasma y miofibrillas de una única célula. El cardiomiocito afectado está delimitado por línea de puntos. (*Fe stain, brazilin counterstain, Bars, 20 μ m*).⁵⁴.

La medida de FXN tisular mediante ELISA (*enzyme - linked immunosorbent assay*) en los miocardiocitos de la pared libre del ventrículo izquierdo mostró que se encontraba reducida a menos de 15 ng por cada g de tejido húmedo estudiado, siendo en miocardiocitos de pacientes normales 235 ± 75 ng / g.

56.

1.1.3. Hallazgos clínicos

Además de la progresiva inestabilidad neurológica, se observó que los pacientes afectados de esta enfermedad presentaban pérdida sensorial, síntomas cardíacos, clínica metabólica, debilidad muscular y alteraciones esqueléticas (cifoscoliosis y pie cavo).

CRITERIOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
Primarios	Edad de inicio de síntomas < 25 años	
	Ataxia progresiva truncal y de extremidades	
	Ausencia de reflejos osteotendinosos en rodillas y tobillos	
Secundarios	Disartria	
	Respuesta plantar extensora	
Adicionales	Sin criterios secundarios, deben tener:	Familiar + criterios primarios
		Secundarios + velocidad de conducción nerviosa > 40m / s

Tabla 1: Criterios de Harding para el diagnóstico de la AF. ⁵⁷.

No fue hasta las décadas de los setenta y ochenta cuando las descripciones fenotípicas sistemáticas permitieron el desarrollo de criterios clínicos diagnósticos fiables. ^{57,58}.

El descubrimiento en 1996 de la anomalía genética responsable de la gran mayoría de casos de AF, permitió el establecimiento de correlaciones genotipo - fenotipo así como la confirmación con diagnóstico genético de casos atípicos con inicio muy precoz o tardío, reflejos mantenidos o limitada progresión o espasticidad. ⁹. No obstante, más del 25 % de los casos diagnosticados genéticamente, no presentan los criterios clínicos originales propuestos por Geoffroy o Harding. ^{15,59}.

La presencia de manifestaciones neurológicas y no neurológicas hace que la AF adquiera la condición de verdadero desorden multisistémico.

1.1.3.1. Neurológicos

La enfermedad se caracteriza clínicamente por comenzar al final de la primera década o inicio de la segunda y cursar con un cuadro progresivo de ataxia de tronco e hipotonía (100 %), disartria (90 %), cifoscoliosis (60 - 80 %), pie cavo (55 %), arreflexia (87 - 99 %), signos piramidales (85 %), neuropatía axonal sensitiva con déficit de sensibilidad propioceptiva en extremidades inferiores (sensibilidad vibratoria 75 %, calambres, parestesias), trastornos en la deglución (27 %), hipotonía de miembros inferiores (25 - 49 %), trastornos esfinterianos (23 %), disminución de la agudeza visual con atrofia óptica (15 %), pérdida auditiva (15 %), y alteraciones en el electroencefalograma (EEG) (80 %).

Otros hallazgos que también se han visto y que referiremos más adelante son la miocardiopatía (75 %) y la diabetes mellitus (10 %). ⁶⁰.

La AF se puede confundir fácilmente con otras enfermedades que cursan con ataxia cerebelosa de forma precoz y diferentes combinaciones de neuropatías, de espasticidad o anomalías de los pies, incluyendo ataxia con déficit de vitamina E, ataxia con déficit de CoQ10, ataxia con apraxia oculomotora tipos 1 y 2, ataxia telangiectasia, Enfermedad de Tay - Sachs de comienzo tardío, Xantomatosis cerebro-tendinosa, Enfermedad de Refsum, A- β lipoproteinemia, Enfermedad de Charcot - Marie - Tooth, Neuropatía hereditaria sensorial y motora, Paraparesia hereditaria espástica, Ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix - Saguenay y ataxias producidas por mutaciones mitocondriales como polimerasa - C. ^{61,62}.

El curso progresivo de la enfermedad reduce severamente la autonomía de los enfermos, precisando el uso de silla de ruedas en más del 95 % de los pacientes a los 45 años. La mayoría han perdido la capacidad de caminar unos 15 años después del comienzo de los síntomas. La edad promedio de muerte es de 40 años, aunque pueden sobrevivir hasta los 70 años.

1.1.3.2. Cardiacos

Nicholaus Friedreich ya reconoció la existencia de afección cardíaca en su descripción original de 1863, apreciando degeneración grasa en el corazón de tres pacientes de los seis que estudió inicialmente.

Además observó que la miocardiopatía era la causa de la muerte de estos pacientes entre 20 - 40 años después del debut de la enfermedad, dependiendo principalmente de la gravedad de dicha cardiopatía. ^{1,63,64}.

La afectación cardiaca es habitualmente asintomática pero puede contribuir la desestabilización y muerte prematura de alguno de estos pacientes, particularmente en aquellos con un comienzo más reciente de los síntomas. Las palpitaciones y pérdida de aliento son los síntomas iniciales.

El **electrocardiograma** (ECG) puede estar alterado hasta en un 90 % de los sujetos con AF, incluyendo cambios no específicos en ST-T (53 %), desviación del eje a la derecha (32 %), hipertrofia ventricular izquierda (19 %) e hipertrofia ventricular derecha (13 %).

El sexo femenino y la repetición de tripletes GAA más cortos se asocian con mayor frecuencia a ECG normal. El estatus neurológico de los pacientes no predice alteraciones electrocardiográficas.⁶⁵ El ECG habitualmente muestra ondas T invertidas, apareciendo hasta en un 10 % de los pacientes trastornos de la conducción y latidos ectópicos supra-ventriculares, siendo ocasional la fibrilación auricular.

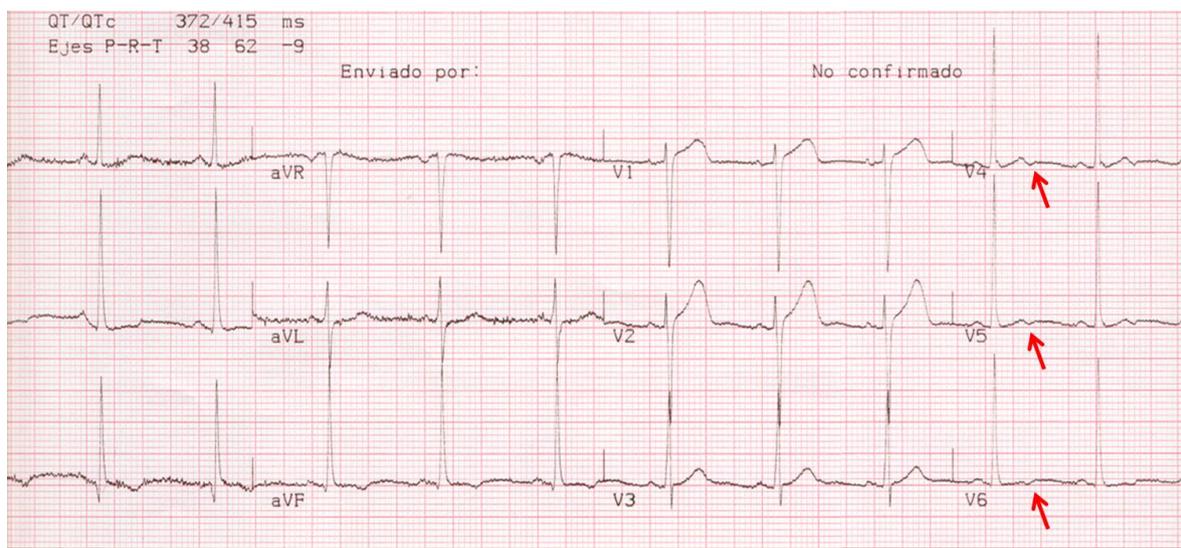


Figura 6: ECG de paciente con AF con alteraciones en las ondas T (flechas).⁶⁵

Los pacientes con cardiomiopatía severa suelen tener una frecuencia cardiaca alta, con duración del QRS normal en la mayoría de ellos. Los intervalos QT, tanto corregidos como no, suelen ser normales. Los pacientes con cardiomiopatía intermedia muestran ondas S altas en V2 y ondas R altas en V5, indicando signos de hipertrofia. Alteraciones en la repolarización con cambios inespecíficos del ST e inversión de ondas T.

La **miocardiopatía** en la AF puede ser hipertrófica (concéntrica o asimétrica) o dilatada ⁶⁶, pero la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (concéntrica, asimétrica o ambas) es lo más frecuente. ⁶⁷. La marca eco - cardiográfica de la miocardiopatía en la AF es la HVI. El patrón típico es una hipertrofia ventricular concéntrica con engrosamiento tele - diastólico de la pared, menor de 15 mm en la mayoría de los pacientes con ausencia de obstrucción en el TSVI. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes que han desarrollado MCD del VI han tenido previamente una MCH, siendo la insuficiencia cardiaca (IC) la causa de la muerte en el 56 % de los casos. ⁶⁶.

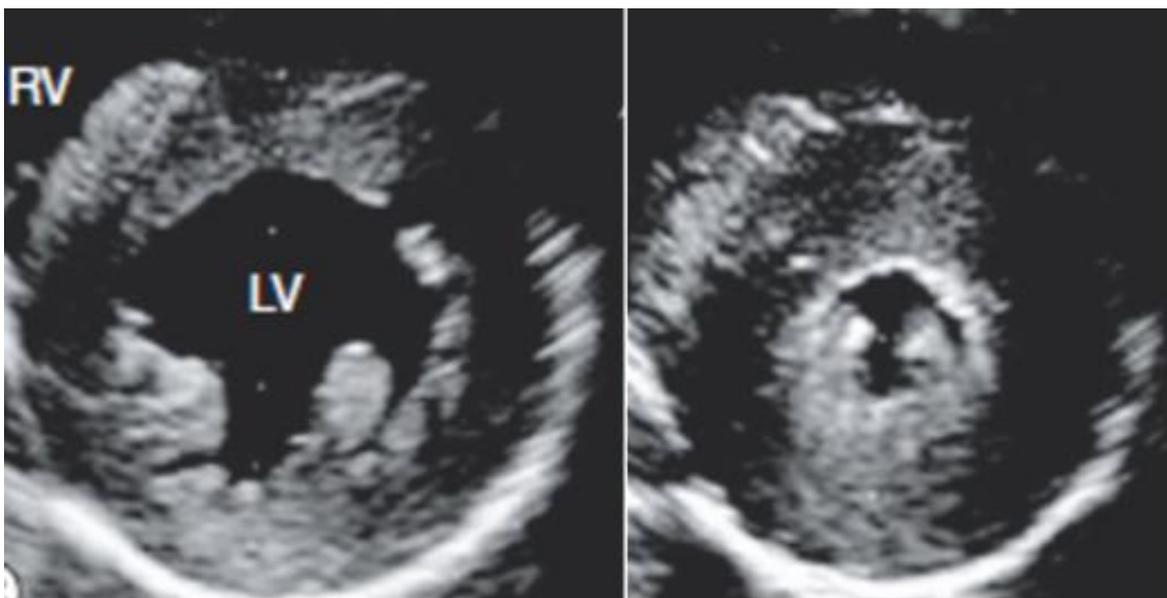


Figura 7: Imagen de ecocardiografía en paciente con AF con miocardiopatía hipertrófica concéntrica. ⁶⁸.

Existe una geometría alterada del ventrículo izquierdo en aproximadamente el 80 % de estos pacientes, basado en el grosor diastólico relativo de la pared y en la masa indexada, que suele manifestarse como remodelado concéntrico, hipertrofia concéntrica y menos frecuentemente hipertrofia excéntrica. ⁶⁹. La función sistólica global se suele mantener preservada en muchos pacientes y, sólo en estadios finales de la miocardiopatía, los pacientes muestran reducción de la fracción de eyección (FE) con hipocinesia global y ligera dilatación ventricular izquierda. ⁷⁰.

CAUSAS DE MUERTE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CARDIACAS	36	59 %
INSUFICIENCIA CARDIACA	18	29,5 %
ARRITMIA	10	16,4 %
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	3	4,2 %
OTROS	5	8,9 %
NO CARDIACAS	17	27,9 %
DESCONOCIDO	6	9,8 %

Tabla 2: Causas de muerte en la AF. ⁷¹.

1.1.3.3. Metabólicos

A pesar de que se sospechaba desde hacía muchos años la posible asociación entre AF y diabetes mellitus, ésta fue confirmada relativamente tarde.⁷² El mecanismo de cómo se produce esto todavía no está resuelto.

Parece existir una combinación de resistencia periférica a la insulina por los tejidos, principalmente del músculo, y una secreción disminuida de insulina pancreática producida por una disfunción de las células β , probablemente en relación con mal funcionamiento mitocondrial.⁷³ No existe evidencia de que un sustrato autoinmune esté detrás de esta alteración metabólica.⁷⁴

Según las series, se ha encontrado diabetes mellitus en porcentajes que oscilan entre el 6 y el 19 % de los pacientes con AF.^{15,57,59,61}

Por lo general, la diabetes suele ser un hallazgo tardío en el espectro clínico de la AF, que habitualmente se controla con dieta pero que en algunos pacientes requiere tratamiento con insulina.

1.1.4. Tratamiento en AF

Por todos los conocimientos adquiridos durante estos años sobre la fisiopatogénesis de la enfermedad y sobre la FXN, se ha sugerido la utilización de antioxidantes y quelantes de Fe en el tratamiento de enfermos con AF.

Nuevos avances en investigación e investigaciones en curso, sugieren que la terapia génica y los moduladores que incrementen los niveles y función de la FXN, serán probablemente las terapias del futuro.^{75,76}

1.1.4.1. Idebenona

La idebenona es una benzoquinona de cadena corta estructuralmente similar a la CoQ10, componente natural de la mitocondria, que interviene en la función de la cadena respiratoria mitocondrial, actuando como un potente antioxidante e intercambiador de electrones. Inicialmente fue desarrollada para el tratamiento de pacientes con alteraciones cognitivas y para la EA, siendo considerada como posible tratamiento de la AF desde 1999.⁷⁷

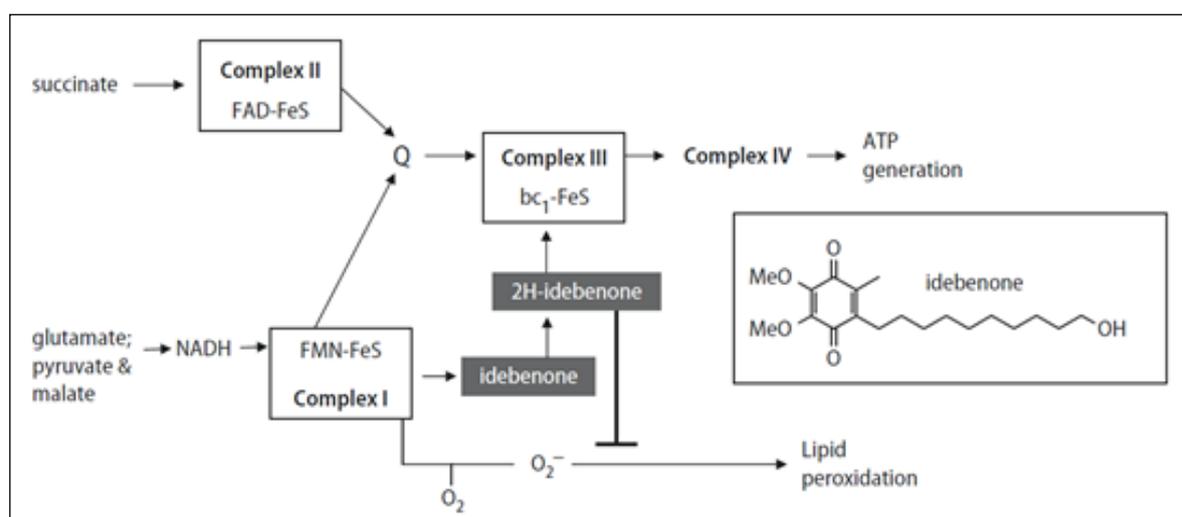


Figura 8: Representación esquemática de la Idebenona propuesta por el modo de acción como transportador de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial. La Idebenona puede reducirse por el complejo I a 2H-idebenona que puede devolver a los electrones al complejo III facilitando la generación de ATP. Además disminuye el daño celular inhibiendo a la peroxidación lipídica. (FeS: centros de sulfuro férrico; Q: coenzima Q; flechas: flujo de electrones).^{78,79}

El anillo benzoquinona (Figura 8) puede permitir reacciones reversibles de oxidación / reducción (redox), similares a lo que realiza la CoQ10, lo que puede influir en el balance de electrones dentro de la mitocondria. De hecho, la estructura de la Idebenona parece ser la ideal, comparándola con otros análogos estructurales, para la reestructuración química de la función

mitocondrial. ⁸⁰. Hallazgos in vitro han demostrado que la Idebenona tiene función antioxidante y protectora de las células. ⁸¹.

Además se han utilizado diferentes formatos de experimentos bioquímicos para demostrar que la Idebenona podía proteger la función respiratoria y mejorar el metabolismo energético en la mitocondria. ⁷⁹. Usando ensayos mitocondriales, se ha demostrado que la Idebenona es oxidada rápidamente por el complejo III mitocondrial y reducida por la ubiquinona reductasa del complejo I y complejo II y por la GAPDH (gliceraldehido - 3 - fosfato deshidrogenasa).

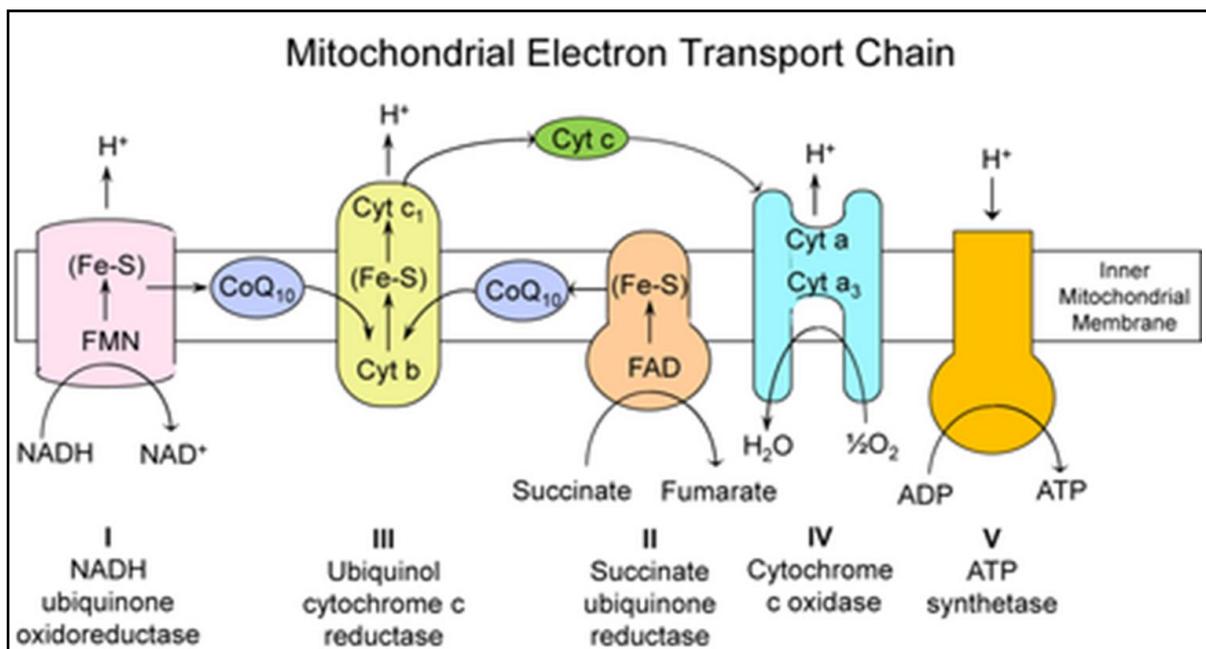


Figura 9: La cadena transportadora de electrones consiste en una serie de complejos que sufren reacciones redox, transfiriendo electrones desde un donante a un receptor de moléculas y generando un gradiente de protones transmembrana, que finalmente conduce a la producción de ATP. ⁸².

En resumen, todos estos hallazgos sugieren que la Idebenona interactúa con la cadena respiratoria mitocondrial como un portador de electrones del

complejo I - II al complejo III, mejorando la función mitocondrial y la producción de ATP. Además, al inhibir la peroxidación lipídica en la mitocondria, actúa como antioxidante protegiendo a las membranas celulares.⁸³ También se ha utilizado Idebenona como basurero de RLO, lo cual disminuye los niveles urinarios de 8OH2dG y la hipertrofia cardiaca.⁸⁴

1.1.4.2. Riboflavina

La función exacta de esta proteína mitocondrial continúa todavía sin conocerse bien. De la relación directa que se ha demostrado de esta proteína con la SDH mitocondrial asociada al complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial y con la flavoproteína transferidora de electrones y, teniendo en cuenta que la actividad de estas proteínas es dependiente de riboflavina, surgió la idea de que suplementando a pacientes de AF con esta vitamina, podría mejorar el curso evolutivo de esta enfermedad.⁸⁵

1.1.4.3. Quelantes de hierro (Deferoxamine; Deferiprone)

No existen dudas de que la FXN está implicada en la biogénesis de los CFe-S, participando en la entrada del Fe en la mitocondria y en su homeostasis. El mecanismo detallado de cómo se produce esto todavía es desconocido. Sobre esta premisa, se pensó que la utilización de agentes quelantes de hierro podría ser beneficiosa para los pacientes que sufrían esta enfermedad.

⁸⁶.

La Deferoxamina es un sideróforo bacteriano producido por la Actinobacteria *Streptomyces pilosus*. Su aplicación médica ha sido siempre como quelante para intoxicaciones por hierro o incluso aluminio, aunque recientemente también se ha utilizado para minimizar los efectos cardiotóxicos producidos por la utilización de doxorrubicina en el tratamiento de los pacientes con aceruloplasminemia.

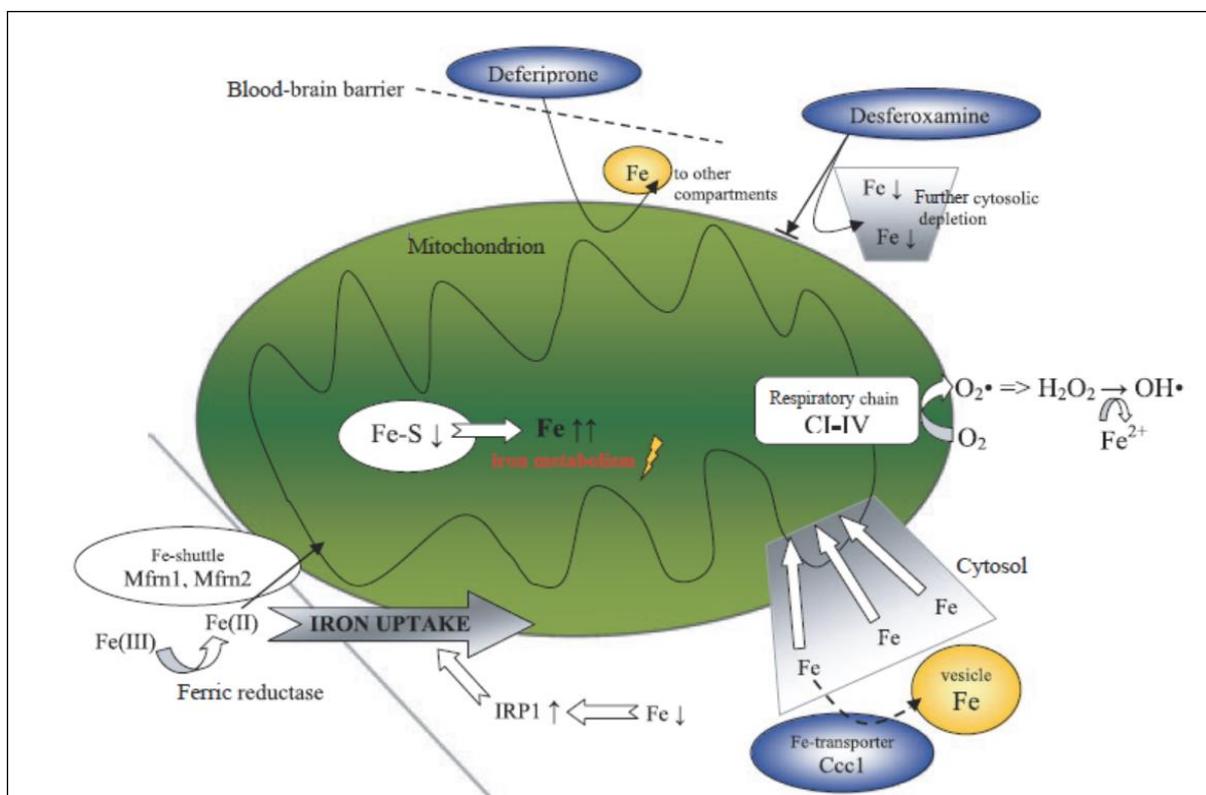


Figura 10: Mecanismo de transferencia del Fe mitocondrial. En individuos sanos, el Fe se transfiere desde el citosol a la mitocondria donde se forma el Fe-S. La formación del Fe-S necesita FXN como parte del complejo. Cuando hay déficit de Fe la mejora de este proceso contrarresta la baja disponibilidad de Fe-S y restaura la homeostasis del hierro. El déficit de FXN afecta a la formación de Fe-S en las mitocondrias, y en todos los compartimentos celulares.⁸⁷

La Deferiprona es una droga quelante de hierro usada en el tratamiento de la sobrecarga férrica en la Talasemia Mayor. Cruza la barrera hemato -

encefálica y puede ser transportador de hierro entre compartimentos subcelulares, pudiendo transferir sobrecarga férrica de las células a la apotransferrina extracelular y a las células pre - eritrocíticas para la síntesis del complejo "heme". Si disminuimos la carga férrica de las mitocondrias parece lógico pensar que también disminuirá la producción de radicales libres a través de las reacciones de Fenton. ⁸⁸.

Sin embargo, existe una diferencia entre los dos quelantes mencionados. La deferoxamina atraviesa pobremente las membranas biológicas, produciendo sólo de forma indirecta una depleción del hierro del medio extracelular y con ello también de la célula, pudiendo empeorar las deficiencias proteicas del complejo Fe-S. Para regular el desequilibrio que se produce en la AF, el quelante debe ser capaz de alcanzar el interior de la mitocondria y redistribuir el hierro a otros compartimentos celulares, sin causar una depleción generalizada.

La deferiprona administrada por vía oral es liposoluble y parece una alternativa capaz de atravesar la barrera hemato - encefálica y las membranas celulares, causando menos depleción férrica que la deferoxamina. Estas propiedades parecen señalar a la deferiprona como un interesante nuevo candidato para el tratamiento de pacientes con AF.

2. RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

Capítulo 2

Resonancia magnética cardiaca (RMC)

2.1. Introducción

La Resonancia Magnética Cardiaca (RMC) es una exploración no invasiva e inocua para el paciente, que aporta información diversa y de gran utilidad clínica sobre el corazón y los grandes vasos, debido a su elevada capacidad multiplanar y de caracterización tisular.

La afectación cardiaca es habitualmente asintomática durante muchos años pero puede contribuir a la desestabilización y muerte prematura de los pacientes diagnosticados de AF, particularmente en aquellos con un comienzo más reciente de los síntomas. El seguimiento prospectivo de estos pacientes debería hacerse con una técnica fiable y robusta, capaz de medir alteraciones funcionales y anatómicas cardiacas precoces, antes de la aparición de los síntomas e idealmente antes de la afectación cardiaca identificable por otros métodos de diagnóstico. Entre estas se incluyen la hipertrofia y masa ventricular izquierda, la fracción de eyección ventricular y otras alteraciones como el edema o fibrosis miocárdica.

La RMC es capaz de estudiar de forma precisa estos parámetros, pudiendo ser una herramienta útil para el seguimiento de los pacientes con AF en tratamiento con terapias antioxidantes. ^{89-91.}

2.2. Bases físicas de la resonancia magnética (RM)

El fenómeno de la RM se define como la capacidad de algunos núcleos atómicos con número impar de electrones y / o protones, de absorber selectivamente energía electromagnética de radiofrecuencia si se les coloca previamente bajo la influencia de un potente campo magnético. Sólo algunos átomos del cuerpo tienen el momento magnético necesario para el estudio mediante RM. ⁹².

El átomo de hidrógeno es el más abundante en el cuerpo y además presenta uno de los momentos magnéticos más elevados por lo que es el más utilizado en esta técnica. El átomo de hidrógeno se mueve constantemente girando sobre sí mismo. Este movimiento de rotación se llama espín y es aleatorio mientras no exista un campo magnético externo que influya sobre él. Al introducir el protón en un campo magnético externo intenso, dicho protón se alinea con el eje de fuerzas del campo magnético.

Además existe un movimiento de precesión del eje del vector magnético del protón (espín) alrededor de la dirección del campo magnético. Esta frecuencia de precesión es proporcional al campo magnético externo generado por el imán. ⁹².

Para conseguir la excitación selectiva de los átomos de hidrógeno se requiere una fuente de energía externa que emplee la misma frecuencia de precesión durante un espacio de tiempo muy breve (ms). Esto se obtiene mediante la aplicación de pulsos de radiofrecuencia o mediante gradientes.

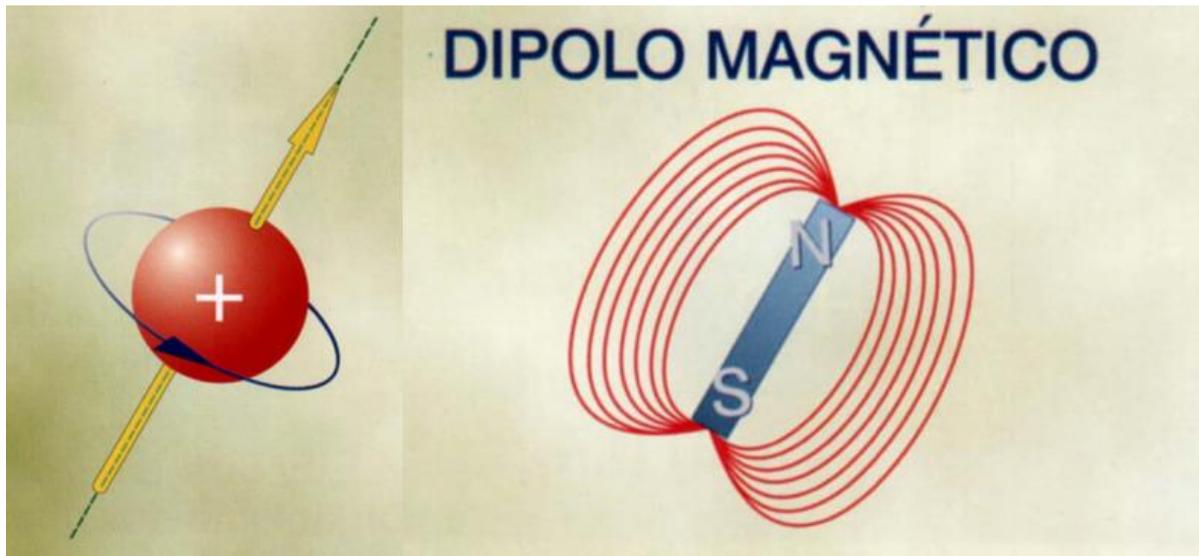


Figura 11: Dipolo magnético. Todos los núcleos que tienen un n° impar de protones y/o de neutrones, poseen un movimiento alrededor de su eje (como el movimiento de rotación de la Tierra) denominado espín (recordar que el protón también recibe la denominación de espín). El H^1 cumple esta condición, ya que tiene un n° impar de protones: sólo tiene uno. La característica de este movimiento de rotación se define como momento angular. Además, toda carga eléctrica (en este caso el protón) que gire sobre sí misma se comporta como un imán o dipolo magnético. Así, los protones del organismo actúan como pequeñísimos imanes.

Al recibir estos pulsos, los protones entran en resonancia y su vector magnético se separa de la alineación del eje del campo magnético externo.

En este momento todos los protones se encuentran en fase, es decir, todos sus vectores están señalando la misma dirección. Esto es necesario para que su señal se sume y pueda ser detectada, siendo esa señal transformada para poder formar la imagen.

Cuando cesa el pulso, comienza la relajación nuclear y el vector tiende a alinearse de nuevo con el campo magnético principal (relajación longitudinal y transversal). Estos parámetros son medibles y traducibles en imágenes, dependiendo la señal recibida de la composición de la materia en la que se encuentren los protones y de la influencia del propio entorno.

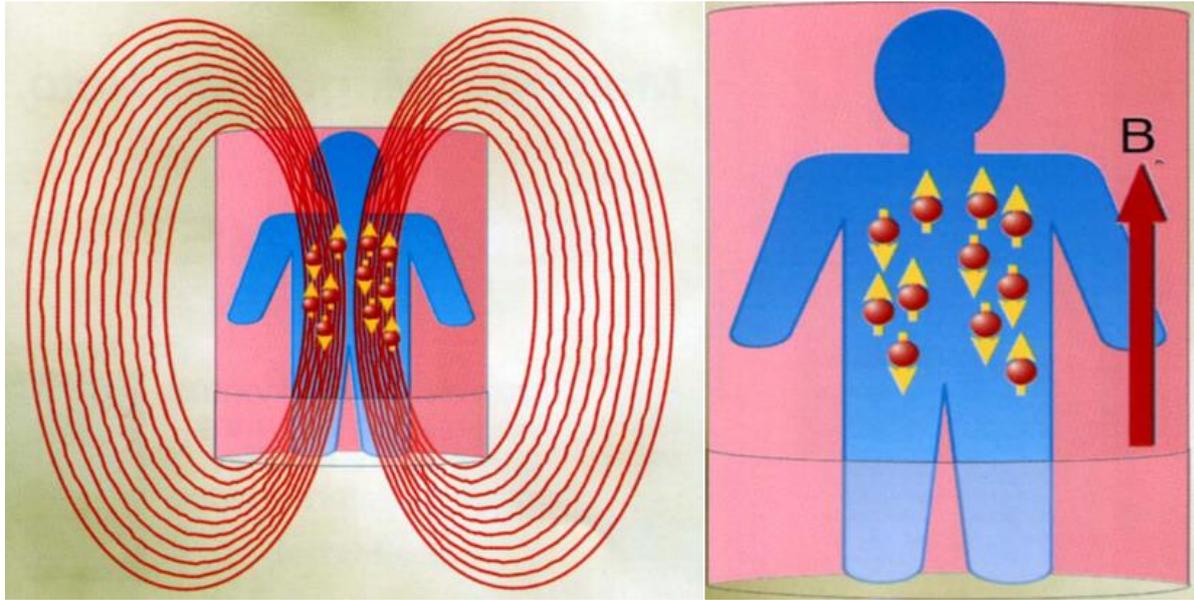


Figura 12: Campo magnético. Cuando se introduce un tejido en un potente campo magnético (CM). Aquí se representan los protones y las líneas de flujo del CM del imán. Ya podemos ver como las líneas de dicho campo están más juntas en el centro del imán, en donde es un CM más intenso. En estas circunstancias los protones se alinean con el campo magnético del imán (B_0) en dos direcciones: en el sentido del campo magnético y en el sentido opuesto. Se denominan paralelos y antiparalelos respectivamente. El CM del imán también se representa por un vector, con una dirección (la de las líneas de flujo del CM) y un tamaño o magnitud (que depende de la intensidad del campo).

La capacidad de la RM de obtener imágenes en los tres planos del espacio se debe a la activación de tres pares de bobinas en los tres planos del espacio que además son capaces de generar gradientes magnéticos.

Estos gradientes se activan primero para seleccionar un plano de corte concreto. Una vez seleccionado el plano de corte se localiza espacialmente un punto mediante la codificación de fase y la codificación de frecuencia. La señal emitida, por tanto, llevará implícita una codificación espacial.

La reconstrucción final de la imagen se consigue mediante un proceso matemático llamado transformación de Fourier, que consiste en pasar de un dominio de frecuencias espaciales a un formato de imagen. ⁹³.

2.3. Seguridad y contraindicaciones

Antes de realizar un estudio de RM, siempre se debe realizar una pequeña entrevista al paciente y rellenar un cuestionario preguntando sobre posibles claustrofobias, posibilidad de embarazo (sobre todo en el primer trimestre), antecedentes quirúrgicos o implantes quirúrgicos, presencia de materiales potencialmente incompatibles, insuficiencia renal y posible alergia a contrastes con componentes de Gadolinio (Gd). Las contraindicaciones para la realización de una RM son fundamentalmente:

- Presencia de material ferromagnético no compatible, sobre todo en localizaciones peligrosas (globos oculares, conducto auditivo interno) o que distorsionen el estudio de forma invalorable.
- Pacientes portadores de marcapasos (no todos los modelos) y algunos implantes o dispositivos metálicos en principio no deben someterse a esta prueba. ^{94,95}.
- El sobrepeso importante o las dimensiones del paciente pueden impedir la realización de una prueba de RM, por imposibilidad mecánica de introducir al paciente y por el diámetro interno del imán (en nuestro equipo 130 Kg de peso y 55 cm respectivamente).

2.4. Preparación del paciente

La preparación del paciente previo a la realización de una RMC es fundamental para la obtención de imágenes de calidad. Se le debe aportar la

información que requiera y además se debe incluir una entrevista para explicarle claramente en qué consiste el procedimiento y los posibles riesgos derivados de la utilización de campos magnéticos, gradientes o radiofrecuencia. Explicar bien la exploración que se va a llevar a cabo reduce la angustia y el nerviosismo. (ANEXO 9.1.).

Es imperativo obtener una buena monitorización mediante ECG sincronizado con el equipo (Figura 13) y colocar la antena de superficie cardiaca o torácica más idónea dependiendo del tamaño del paciente. Es necesario obtener un buen abordaje venoso periférico para la introducción de contraste a alta presión mediante bomba de inyección RM compatible.

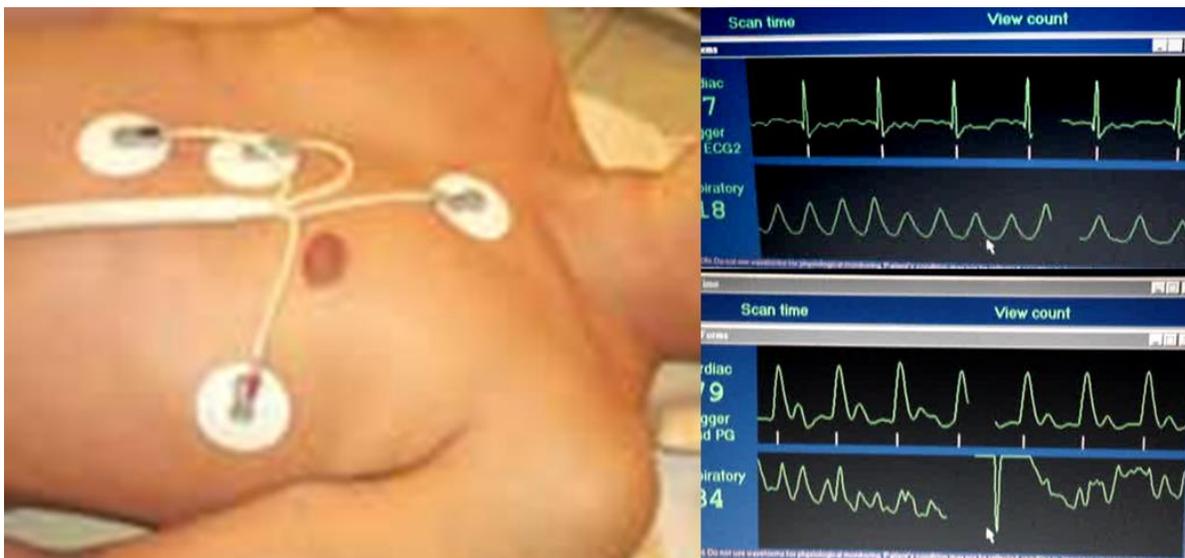


Figura 13: Movimiento cardíaco y RMC: el corazón está en continuo movimiento por el ciclo cardíaco y por el ciclo respiratorio. Debemos realizar la RM cardíaca con sistemas que permitan minimizar o eliminar estos movimientos para obtener imágenes nítidas. Para ello sincronizamos el corazón (ECG) con la secuencia, mediante electrodos torácicos o sensores de pulso periférico. Izquierda: cables de sensor del ECG torácico. Derecha: registros del ECG - respiratorio (arriba) y ondas de pulso periférico - respiratorio (abajo).

El paciente debe de realizar un entrenamiento previo sobre cómo colaborar, explicándole que es una exploración larga y que debe mantener la respiración cuando se lo requiramos. Esto permitirá obtener imágenes cardiacas de mayor calidad y mayor poder diagnóstico. Es aconsejable realizar las apneas en espiración, ya que son más reproducibles. ⁹⁶.

2.5. Procedimiento

Debido a la constante evolución y versatilidad de equipos y de secuencias desarrollados en los últimos años se han descrito una gran variedad de procedimientos para realizar estudios de RMC en la literatura.

2.5.1. Equipos

Para realizar estudios de RMC la mayoría de los grupos de trabajo acreditados considera como requerimiento mínimo para el estudio del corazón el empleo de equipos de 1.5 Teslas (T). Con estos equipos se consigue una buena calidad de imagen y una correcta resolución temporal y espacial. El desarrollo de las técnicas de adquisición de imagen en paralelo ha permitido que en equipos de menor intensidad de campo (1.0 T) se hayan podido realizar también estudios óptimos. ⁹⁷.

En la actualidad ya se trabaja con equipos de 3.0 T para valoración cardiaca, aunque existen mayores artefactos por susceptibilidad magnética, debido al

propio movimiento cardiaco y a pequeñas heterogeneidades del campo magnético.

2.5.2. Antenas

Normalmente se usan las antenas tipo *body - array* (BA), que en general, son útiles para todos los pacientes debido a su mayor tamaño. Existen también antenas cardio - específicas, obteniéndose con ellas mejor relación señal / ruido en el área cardiaca, pero con el inconveniente de que son más pequeñas y no sirven para todos los pacientes. Si se dispone de ella y es compatible con el tamaño del paciente deberíamos usarla. Si no es posible por las dimensiones del paciente, utilizaremos la antena BA disponible para tórax o abdomen.

La mayoría de los fabricantes están desarrollando nuevas bobinas acopladas a métodos de reconstrucción de imagen en paralelo (bobinas de 32 - 64 elementos), consiguiendo mejor resolución temporo - espacial y acortamiento en los tiempos de exploración. ⁹⁸.



Figura 14: Antenas. Se suelen usar antenas cardiacas o de cuerpo (antenas de volumen), para obtener buena relación Señal / Ruido. Proporcionan una imagen con intensidad homogénea en todo el corte. Actualmente son antenas multicanal (8, 16, 32, 64...), flexibles y fáciles de colocar. La forma de la antena no afecta directamente ni al tiempo de exploración, ni a la resolución espacial, ni al contraste de la imagen, por lo que elegiremos la antena que mejor se adapte a las condiciones físicas del paciente.

2.5.3. Adquisición del estudio

Debido a la situación que tiene el corazón dentro de la cavidad torácica, el eje cardíaco tiene una disposición oblicua (de arriba abajo, de atrás a delante y de derecha a izquierda) con respecto al eje del cuerpo, por lo que, al evaluar las cámaras cardíacas, los estudios se planificarán en relación al eje del corazón.

2.5.3.1. Planos de adquisición

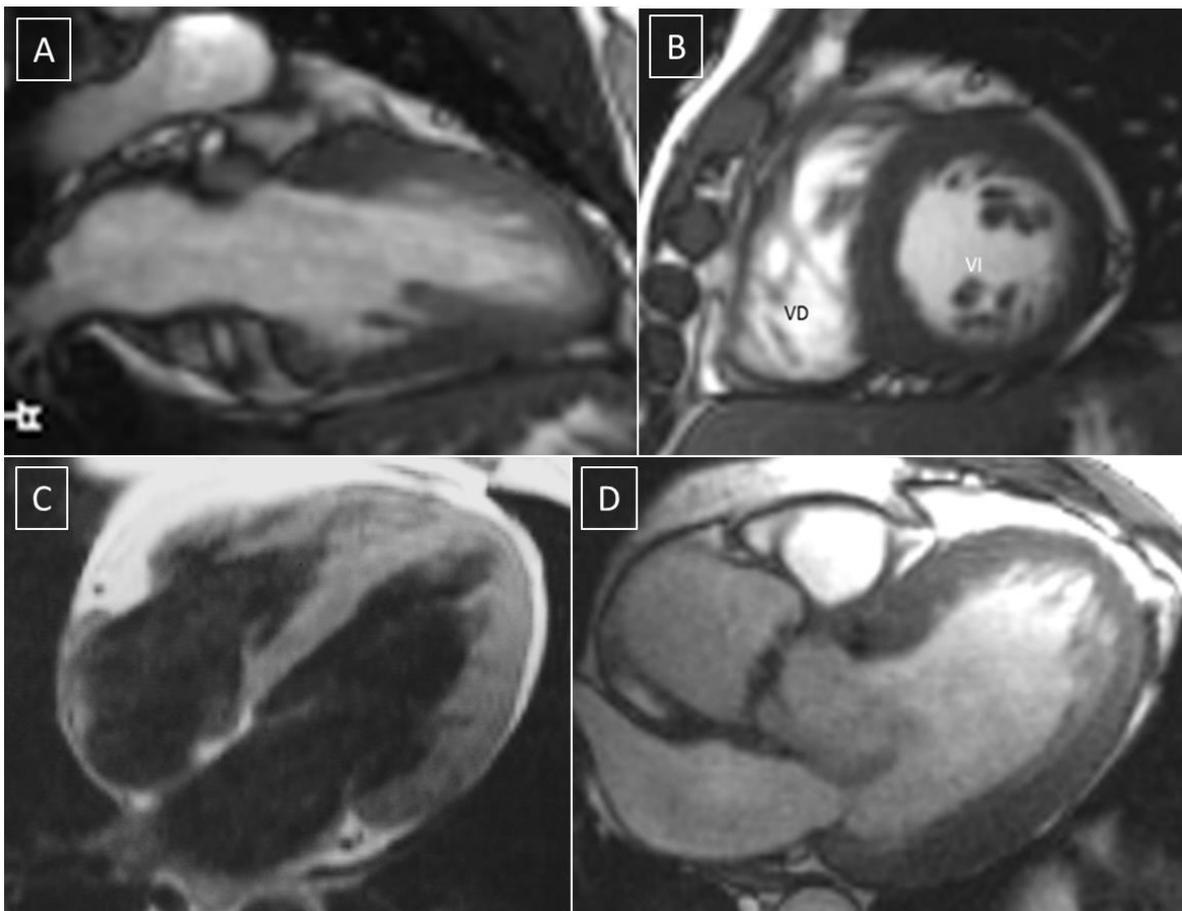


Figura 15: Planos cardíacos. A. Eje largo dos cámaras. B. Eje corto. C. Cuatro cámaras. D. Plano tres cámaras o bivalvular.

Iniciamos el estudio con un localizador en los tres planos. Es recomendable hacerlo con un localizador en tiempo real, ya que nos va a permitir adaptarnos perfectamente a la oblicuidad, angulación del corazón y respiración / apnea de cada paciente de forma más precisa.

El primer paso al empezar el estudio es obtener los planos localizadores, de los que va a depender el resto del estudio. Los planos ortogonales se orientan sobre los ejes anatómicos de la caja torácica (axial, coronal y sagital) (Figura 16) y son útiles para establecer las relaciones anatómicas del corazón con otras estructuras torácicas, cámaras cardiacas, vasos mediastínicos y pericardio.

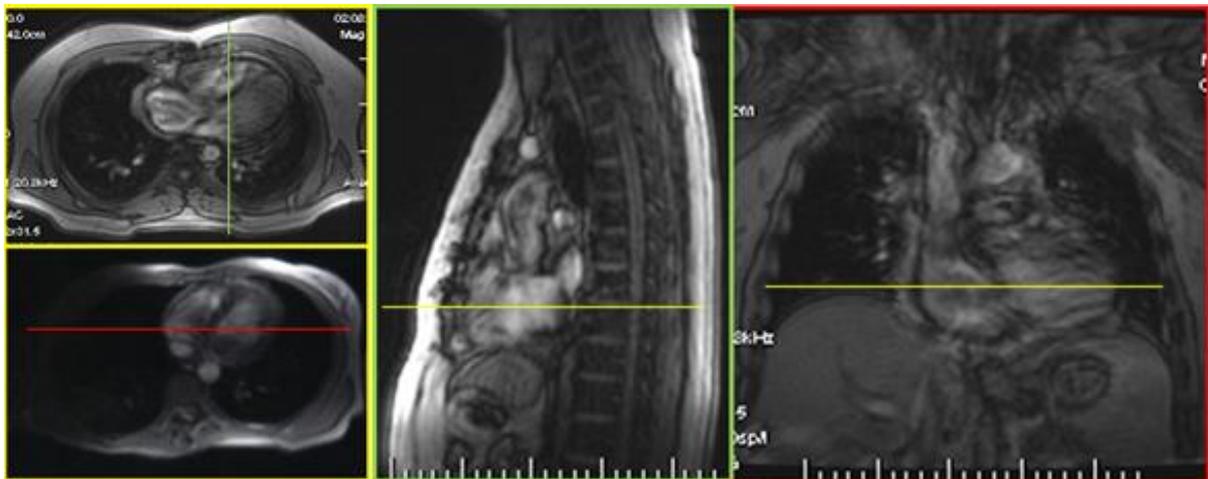


Figura 16: Localizadores ortogonales. Planos axial, sagital y coronal.

Sobre un corte axial en el que se visualice el septo interventricular trazaremos un plano paralelo al septo interventricular en cavidades cardiacas izquierdas obteniendo el plano de dos cámaras o eje largo (EL). (Figura 17).

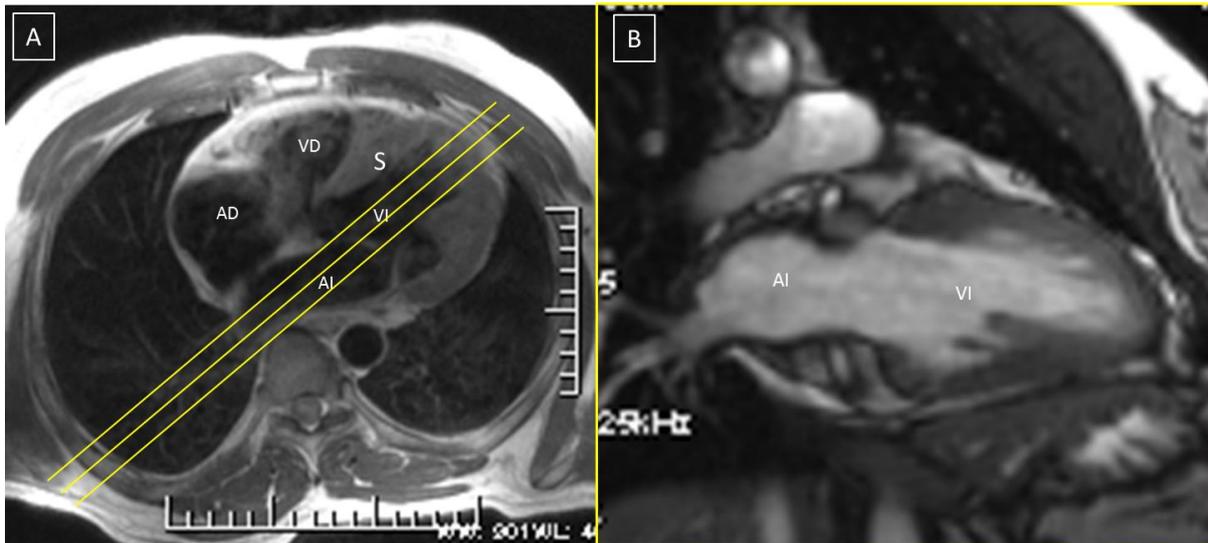


Figura 17: Localizador eje largo dos cámaras (EL). En un plano axial se coloca el grupo de cortes en un plano paralelo al tabique interventricular (S). A. Plano axial con cortes paralelos al septo. B. Plano EL dos cámaras.

Trazando un plano perpendicular a los dos anteriores, es decir perpendicular al septo interventricular y paralelo al plano valvular, obtendremos el eje corto (EC). (Figura 18).

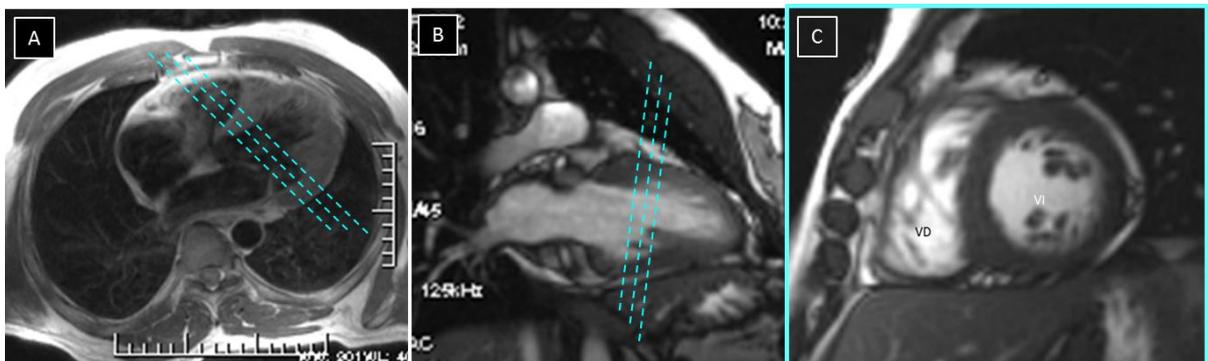


Figura 18: Localizador eje corto (EC). A partir del localizador axial o cuatro cámaras se planifica la secuencia con cortes perpendiculares al tabique interventricular (S) en A y paralelos al plano valvular en B, obteniendo el plano eje corto en C.

Trazando un plano coronal respecto al eje cardiaco y perpendicular al de dos cámaras, obtendremos el plano de cuatro cámaras (4C). (Figura 19).

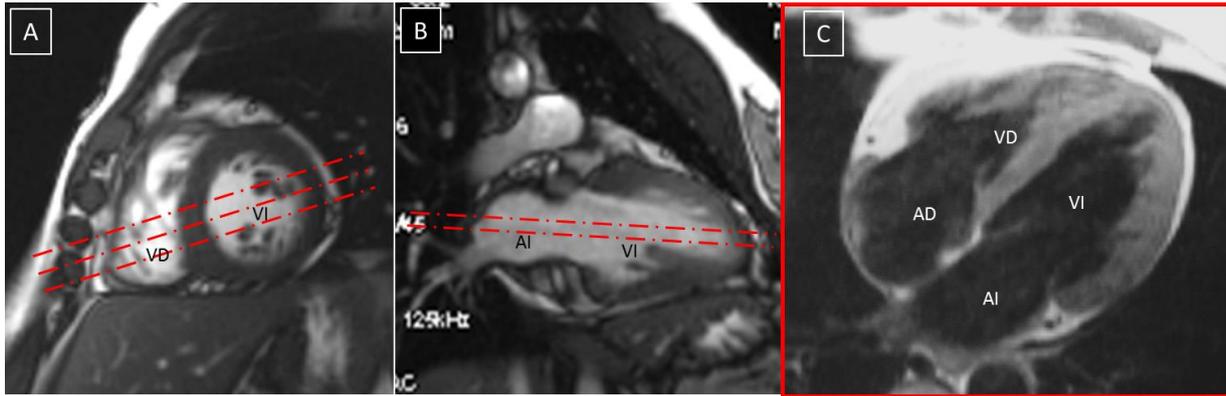


Figura 19: Plano cuatro cámaras (4C). El plano se orienta a partir del localizador eje corto y eje largo dos cámaras, planificando cortes transversales en nivel medio ventricular perpendicular al septo en A y paralelo al eje largo del VI en B, este último pasando por el centro del plano valvular mitral y el ápex ventricular. C. Plano resultado en 4C.

A partir de las imágenes de 4C y del EC en salida de aorta ascendente podemos adquirir esta nueva proyección, pasando un plano paralelo al septo interventricular y otro por el centro del tracto de salida de la aorta. De esta forma obtendremos imágenes en plano tres cámaras en las que evaluaremos las válvulas mitral y aórtica y veremos la entrada y salida de la sangre al interior del VI. (Figura 20).

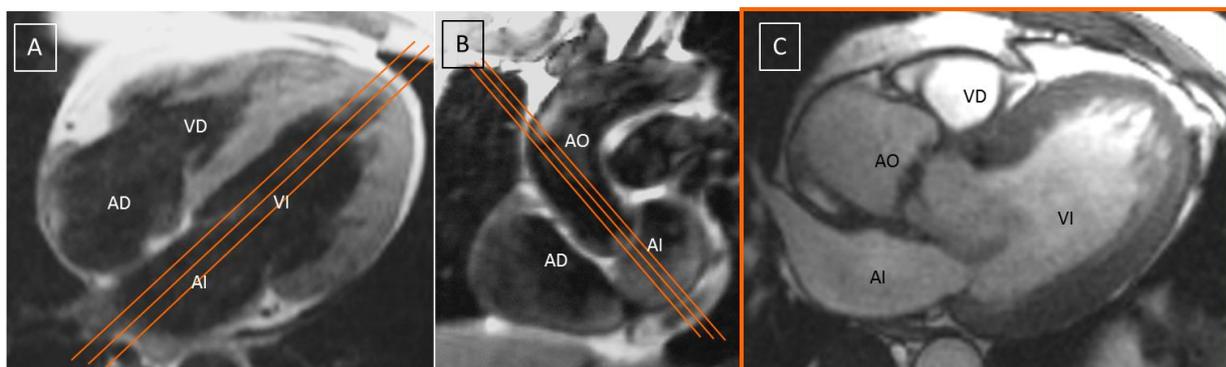


Figura 20: Plano tres cámaras. A partir del 4C (A) y EC en posición posterior, coincidiendo con el tracto de salida del ventrículo izquierdo (B), obtenemos el plano tres cámaras: aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y tracto de salida del ventrículo derecho.

2.5.3.2. Secuencias empleadas

Inicialmente se empezaron a usar las secuencias *spin - echo* (SE) y las *turbo* o *fast spin-echo* (TSE; FSE), que son fundamentalmente secuencias de valoración morfológica. Con la evolución tecnológica comenzaron a aparecer las secuencias *gradient echo* (GE) o eco de gradiente, que eran secuencias mucho más rápidas y que permitían adquirir cortes en apnea. Su evolución ha permitido una valoración del paso del contraste a través de las cámaras cardiacas y su posterior difusión a través del miocardio (secuencias de primer paso o difusión).

La evolución constante de los sistemas de adquisición trajo consigo la aparición de las secuencias llamadas *bright blood*, sangre brillante o secuencias cine. Son secuencias eco de gradiente *steady - state free precession* (SSFP), que utilizan la magnetización transversal incorporándola a la señal final de la imagen. Estas secuencias supusieron un gran avance en la valoración dinámica y funcional cardiaca. ⁹⁹.

La base física de las secuencias de realce tardío de miocardio (RTM), son la evolución de las secuencias de eco de gradiente acopladas a pulsos de inversión - recuperación (IR) para anular la señal del miocardio normal, con tiempos de inversión (TI) que oscilan entre 250 y 350 ms. Estas secuencias han marcado un antes y un después en la caracterización tisular cardiaca.

100,101.

2.6. Contraste utilizado en la RMC

Lo que determina que un medio de contraste sea de utilidad en RM es la presencia de un ión metálico con propiedades magnéticas. Este ión metálico constituye el agente activo del contraste. Para reducir su toxicidad se une a una sustancia quelante que también le servirá de transportador guiando su distribución por el cuerpo y participando en su farmacocinética. Estas sustancias, por una lado favorecen la relajación de los núcleos de hidrógeno que se relacionan con ellas (acortan la relajación T1) y por otro, aprovechando su magnetismo, provocan cambios en la susceptibilidad magnética a su alrededor, provocando mayor incoherencia en el campo magnético (acortan la relajación T2*). Ambos efectos pueden ser utilizados para mejorar el contraste en las imágenes obtenidas y ayudar en el diagnóstico.

Los contrastes más utilizados actualmente son los paramagnéticos, cuya molécula principal es el gadolinio (Gd). Se consideran contrastes positivos porque en secuencias potenciadas en T1, aumentan la intensidad de la señal de los tejidos al acortar el tiempo de relajación T1. Después de su administración intravenosa atraviesan la circulación pulmonar, pasan al sistema arterial y se distribuyen por todo el organismo. La mayoría de los quelatos de Gd son considerados agentes extracelulares o inespecíficos. Se unen escasamente a las proteínas plasmáticas y difunden con facilidad al espacio extracelular sin tener apetencia especial por ningún tejido. No atraviesan la barrera hemato - encefálica y se eliminan prácticamente inalterados por vía renal después de una vida media en plasma de

aproximadamente 20 minutos. La dosis habitual es de 0,1 mmol / kg, lo que equivale a 0,2 ml / kg. Al aumentar la concentración aumenta la señal pero sólo hasta ciertos límites (triple dosis), tras lo cual aparece el efecto T2 y se produce pérdida de señal.

En RM cardiovascular se emplean fundamentalmente para estudios de perfusión, evaluación de viabilidad miocárdica, caracterización de masas y estudios Angio - RM (Aorta, arterias y venas pulmonares).^{102,103.}

A pesar de que el Gd es un contraste muy seguro y con una tasa de efectos secundarios muy baja, en el año 2000 se publicó la primera serie de pacientes con Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN) pero, no es hasta 2006 cuando se descubre su relación con el contraste basado en gadolinio (Gd). La FSN se ha referido en todos los grupos de edad, con mayor frecuencia en adultos de edad media y con alteración de la función renal. En general, se recomienda cribar a la población de riesgo (insuficiencia renal con filtración glomerular $<30 \text{ mL} / \text{min} / 1,73\text{m}^2$) en el ámbito clínico y estimar el riesgo / beneficio en los pacientes con insuficiencia renal a los que se piense administrar el contraste.^{104.}

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado la existencia de riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio, redactando una serie de recomendaciones de uso conjuntamente con el Comité Europeo para la evaluación de riesgos en fármaco vigilancia. (Recomendaciones del Comité europeo para la evaluación

de riesgos en fármaco vigilancia (PRAC), MUH (FV) 2/2017; 13 de marzo de 2017). ^{105,106.}

2.7. Bases fisiopatológicas del realce tardío miocárdico (RTM)

Las secuencias de realce tardío miocárdico (RTM) se describieron en los años 80, pero ha sido necesario el desarrollo de equipos de resonancia más modernos y secuencias más rápidas para su aplicación clínica. ^{107.}

En ellas, las áreas miocárdicas que han sufrido daño muestran un mayor acortamiento del tiempo de relajación T1 unos minutos después de la administración de Gadolinio, es decir, captan contraste y brillan más que el miocardio normal.

El tipo de secuencia aplicada es una secuencia T1 con pulso de IR, de tal manera que se aplica un pulso de radiofrecuencia antes de la adquisición de la imagen para anular la señal del miocardio sano, permitiendo así detectar mejor las zonas que captan el contraste. Esta secuencia se realiza entre 5 y 30 min tras la administración de una dosis de 0,1 - 0,2 mmol / kg de Gd. ^{108.} El mecanismo exacto del RTM por parte del miocardio dañado de forma aguda no es del todo conocido. Parece implicada la integridad de la membrana del miocardiocito, lo que alteraría el lavado del contraste en esa zona y la consecuente expansión del espacio extracelular debido al edema intersticial. ^{109,110.}

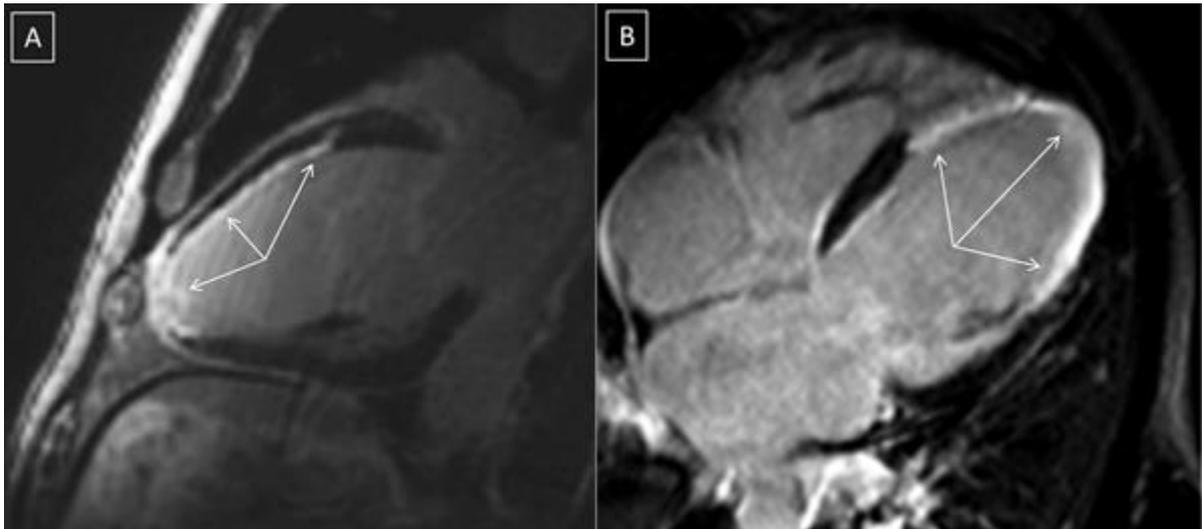


Figura 21: Realce tardío miocárdico. A. Imagen en EL, con línea de RTM subendocárdico en segmento anterior medio y apical y transmural en vértice apical tras infarto de miocardio. B. RTM transmural de segmentos medios y apicales tras infarto de miocardio (flechas).

En el caso del infarto de miocardio después de unos meses de evolución, parece que existe un incremento del espacio extracelular debido a la formación de cicatriz colágena, lo que incrementa el volumen de distribución del contraste. Esto también se asocia a un cambio en la cinética del Gd por la disminución en la densidad de capilares. ¹⁰⁹. (Figura 21).

2.8. Procedimientos de cuantificación

Las imágenes SSFP obtenidas en modo cine - RM y de RTM se analizan en un segundo tiempo y con un software específico en una consola de trabajo. Todos los fabricantes de equipos de RM han desarrollado, ellos mismos o en colaboración con otras empresas, herramientas de software específico para valoración morfológica y funcional de estudios de RMC.

Inicialmente estos programas estaban poco desarrollados y era necesaria mucha interacción por parte del operador para obtener unos resultados creíbles. Paralelamente al desarrollo de nuevos equipos informáticos más potentes, estos programas se han ido perfeccionando, disminuyendo de forma significativa los tiempos de reconstrucción en las consolas de trabajo. La cuantificación de los volúmenes diastólico y sistólico, volumen / latido, fracción de eyección y gasto cardiaco son índices importantes de la función cardiaca global. Conocer estos parámetros tiene una importancia fundamental para establecer un diagnóstico y de ellos deriva en múltiples patologías cardiacas el pronóstico, las decisiones terapéuticas y la valoración del riesgo operatorio. La mayor ventaja de la RMC sobre otras técnicas de imagen convencionales, es su capacidad de obtener imágenes tridimensionales. La cuantificación de la función cardiaca global puede obtenerse por el método directo o tridimensional, sin asumir una forma geométrica del ventrículo.

Las secuencias cine - EG con sincronismo cardiaco retrospectivo, permiten realizar múltiples adquisiciones de imágenes a lo largo de todo el ciclo cardiaco (secuencias multifase multieco), que al proyectarlo en modo cine simula el movimiento cardiaco (movimiento, contractilidad y engrosamiento miocárdico).

Generalmente empleamos los planos en EC en los que se traza un ROI endocárdico en todas las fases telesistólica y telediastólica y otro epicárdico para el cálculo de los volúmenes, contractilidad y masa miocárdicos, que

pueden calcularse sin aproximaciones de cálculos geométricos, aplicando un cálculo según el método Simpson modificado. (Figura 22).

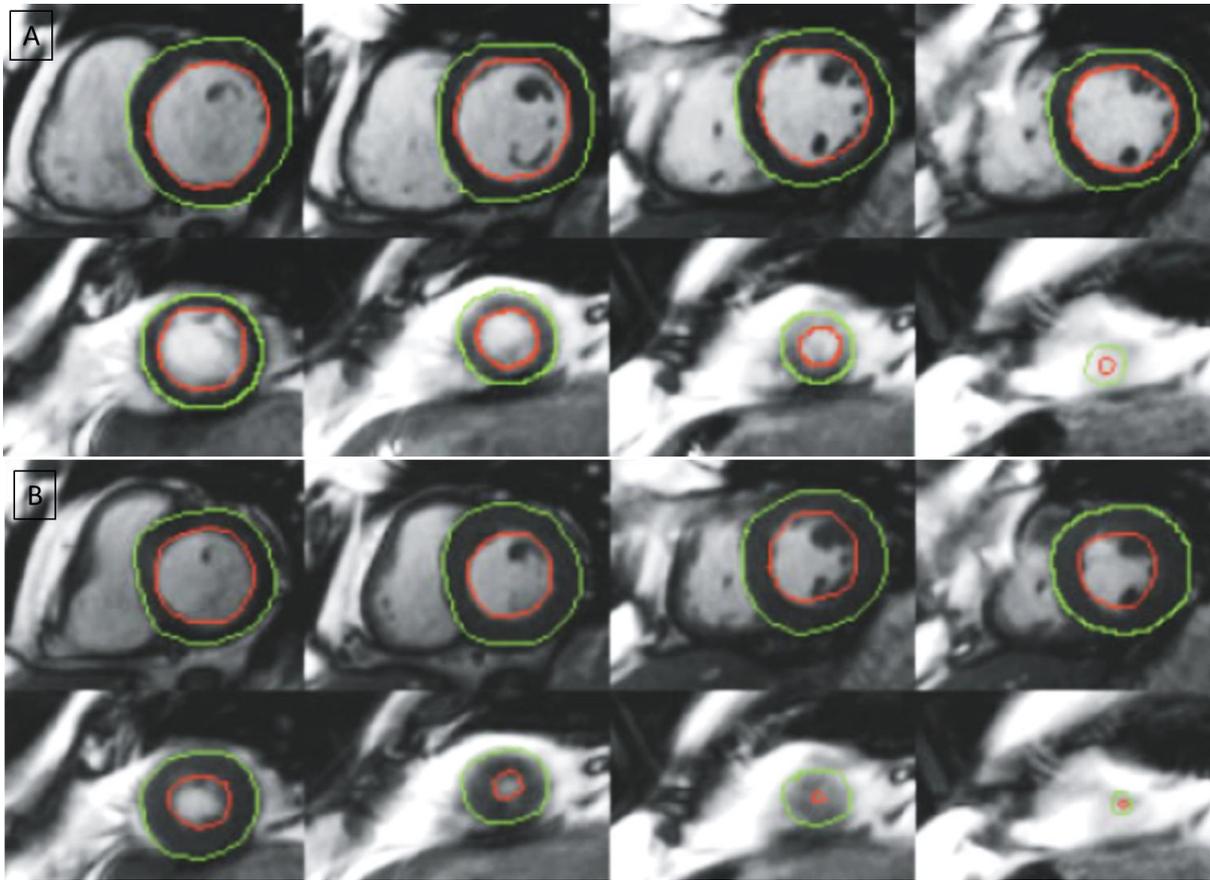


Figura 22: Secuencia cine eje corto SSFP de todo el VI. Dibujado manual o semiautomático de los contornos epicárdico (verde) y endocárdico (rojo) del VI en telediástole (A) y telesístole (B).

Si se dibujan todas las imágenes del ciclo cardiaco, también se pueden calcular las tasas de llenado y de eyección. (Figura 23).

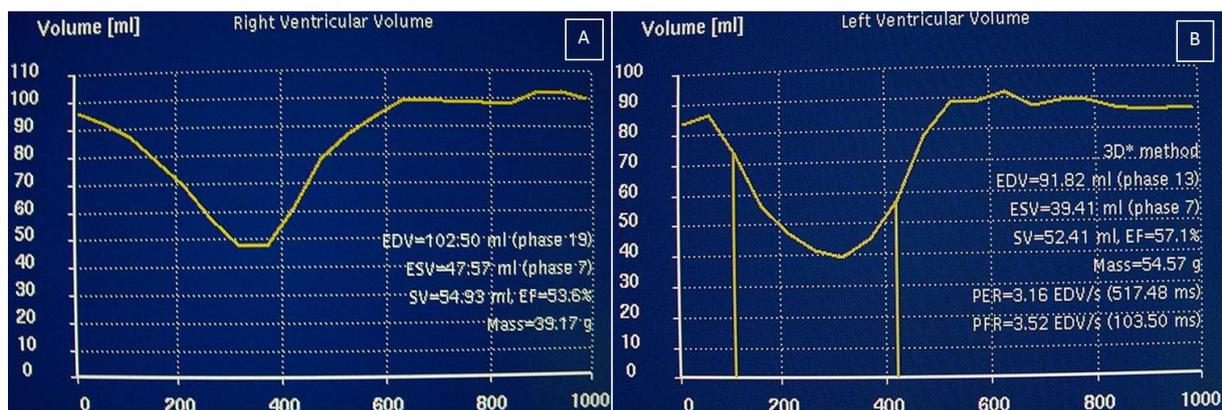


Figura 23: Curvas de Volumen / tiempo de llenado y vaciado del ventrículo derecho (A) e izquierdo (B).

PARAMETROS MEDIBLES POR RMC		
VOLUMEN TELEDIASTÓLICO	VTD	mL / m ²
VOLUMEN TELESISTÓLICO	VTS	mL / m ²
VOLUMEN / LATIDO	Vol / lat	mL / latido
GASTO CARDIACO	GC	l/ min
FRACCIÓN DE EYECCIÓN	FE	%
GROSOR MIOCÁRDICO	Grosor septo (GSI)	mm
	Grosor pared posterior (GPP)	
VOLUMEN MIOCÁRDICO		mL
MASA MIOCÁRDICA		g / m ²
REALCE TARDIO MIOCÁRDICO	RTM	cm ²
TASA DE LLENADO	PER	mL / s
TASA DE EYECCIÓN	PFR	mL / s

Tabla 3: Parámetros medibles por RMC.

La precisión y reproducibilidad de la RMC para cuantificar la función cardiaca global de ambos ventrículos, aplicando el método tridimensional en ventrículos geoméricamente normales o deformados ha sido ampliamente

demostrada. El cálculo de la masa miocárdica ha demostrado buena correlación con los estudios de autopsias. ^{111-113.}

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Capítulo 3

Hipótesis y Objetivos

3.1. Hipótesis del estudio

La RMC permite identificar y cuantificar la afectación cardiaca antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas y, además, permite valorar la evolución de las alteraciones cardiacas durante el seguimiento y la influencia del tratamiento.

En esta tesis doctoral se pretende realizar un seguimiento novedoso mediante RMC de un grupo de pacientes con AF.

Se analiza su situación cardiaca en estado basal y también después de un año de tratamiento con Riboflavina y de dos años con Idebenona.

Hipótesis:

- La RMC puede permitir la caracterización de la afectación miocárdica en la AF.
- Debe de existir cierto grado de correlación entre las manifestaciones clínicas y las alteraciones en la RMC.
- La RMC puede permitir analizar la evolución de la afectación cardiaca en la AF con diferentes tratamientos.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivos principales

- a. Estudiar mediante RMC la masa, grosor miocárdico, función ventricular izquierda y derecha y fibrosis de un grupo de pacientes con AF en situación basal (sin tratamiento).
- b. Estudiar mediante RMC la masa, grosor miocárdico y función ventricular izquierda y derecha en pacientes con AF después de un año de tratamiento con Riboflavina y después de dos años de tratamiento con Idebenona, comparándolo con sus estudios basales.

3.2.2. Objetivos secundarios

- a. Establecer asociaciones entre los parámetros cardiacos obtenidos y la carga genética (repetición de tripletes).
- b. Establecer asociaciones entre los parámetros cardiacos y la situación neurológica de los pacientes, tanto a nivel basal como evolutivamente.
- c. Analizar la existencia o no de fibrosis miocárdica mediante la técnica de RTM con Gd.

4. MATERIAL Y MÉTODO

Capítulo 4

Material y método

4.1. Definición del estudio

4.1.1. Tipo de estudio

Estudio analítico observacional con una cohorte prospectiva de pacientes con AF.

4.1.2. Periodo de estudio

El estudio se realizó en un periodo de tres años.

4.1.3. Criterios de inclusión en el estudio

Se incluyeron los pacientes adultos con diagnóstico genético de AF que no tenían contraindicaciones para realizar RMC, seguidos en la unidad de ataxia del H.U.L.P. y reclutados del Nodo de Enfermedades Raras del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ).^{57,58.}

4.1.4. Criterios de exclusión en el estudio

Se excluyeron los pacientes que tenían causas habituales de contraindicación para la realización de estudios de RMC (marcapasos, implantes cocleares, claustrofobia o alergia conocida al Gd).

4.1.5. Población del estudio

Se incluyeron un total de 30 pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

4.1.6. Confidencialidad

La confidencialidad de los datos iniciales y obtenidos a lo largo del trabajo fue llevada a cabo desde el principio y a lo largo de todo el estudio, acorde a la normativa vigente de protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999 de 5 de marzo de 2011), mediante la codificación de cada caso con una asignación numérica y de letra (**I** para Idebenona; **R** para Riboflavina) y el número de estudio de RMC. A su vez los datos de los estudios control postratamiento fueron reseñados con la letra “c” minúscula. Todos los estudios se realizaron con el consentimiento firmado del paciente o tutor. Este trabajo fue aceptado por el comité de ética de investigación clínica del centro para su realización (PI-1297). (ANEXO 9.2. y 9.3.).

4.1.7. Formulario para recogida de datos

El formulario para la recogida de datos consta de una hoja de datos generales creada para tal efecto y dos hojas obtenidas mediante impresión después de la valoración cardiaca mediante el programa de cuantificación MASS+ en la consola de reconstrucción *ADW 4.1. GE.* (ANEXO 9.4.).

4.1.8. Revisión de los casos

Los casos se evaluaron inmediatamente después de su adquisición en la sala de exploración. Para ello se utilizó una estación de trabajo auxiliar modelo *Advantage Windows 4.1®* (GE, Milwaukee) con programa específico de valoración cardiaca MASS+ *Analysis. MEDIS, Leiden, Países Bajos®.*

Por problemas de disponibilidad de la consola, cuatro pacientes se valoraron otro día. Estos estudios se recuperaron de discos magneto - ópticos y se descargaron en la estación de trabajo para su posterior valoración.

4.1.9. Sistemática de análisis

La valoración de todos los casos se realizó de forma conjunta por dos observadores con más de 15 años de experiencia en RMC. Se imprimieron los resultados obtenidos en la cuantificación y se introdujeron en la base de datos, realizando además una normalización de los mismos teniendo en cuenta peso, altura e IMC de cada paciente.

4.2. Método de estudio de la RMC

4.2.1. Preparación del paciente y consentimiento informado

Antes de entrar en el equipo de resonancia magnética, a todos los pacientes se les realizó una pequeña entrevista para explicarles de una forma sencilla en qué consistía el procedimiento.

En la consulta de neurología específica de Ataxia, se entregó a todos los pacientes una hoja explicativa sobre la técnica, el consentimiento informado y consentimiento de participación en el estudio, que entregaron firmado el día de la realización de la prueba.

Antes de comenzar la exploración se confirmó que existiera una buena monitorización del electrocardiograma, una adecuada colocación de la antena de superficie y un buen abordaje venoso periférico.

Se instruyó a los pacientes sobre cómo debían colaborar para la realización de las apneas durante la adquisición del estudio. (ANEXO 9.1.)

4.2.2. Equipo, secuencias y parámetros empleados

Todos los estudios se realizaron en un equipo *GE Signa Horizon LX 1.5 T (versión 9.1) Milwaukee.USA®*.

Después de la obtención de los planos localizadores habituales, se obtuvieron imágenes en EC cine - RM (SSFP, *steady state free precession*), llamadas FIESTA (*fast imaging employing steady state acquisition*).

Los cortes tenían 10 mm de grosor y cubrían desde la base hasta el ápex del VI sin espacio entre corte y corte. Se adquirieron un mínimo de 16 fases del ciclo cardiaco para cada corte y se reprodujeron en forma de asa continua.

Tras la inyección de 0,1 mmol / kg de Gd intravenoso, a los 10 minutos de la inyección de contraste, se adquirió una secuencia eco - gradiente 2D con pulso IR en EC para valoración del realce tardío miocárdico (RTM). El tiempo de inversión se ajustó para anular la señal del miocardio normal, que en nuestro equipo era de 240 ms a los 10 minutos.

Esta secuencia se programó en múltiples cortes para cubrir todo el eje longitudinal del VI, utilizando la misma orientación que en las imágenes de cine - RM.

4.2.3. Administración de contraste intravenoso

Se inyectaron 0,1 mmol / kg de Gd intravenoso a 2 mL / s mediante bomba de inyección automática de contraste de doble cabezal RM - compatible, con posterior bolo de infusión de 20 ml de suero salino.

4.2.4. Post - procesado

Las imágenes de cine - RM y de RTM obtenidas se analizaron en la consola auxiliar *GE Advantage Windows 4.1 Milwaukee, USA®*. Se realizó la cuantificación de las secuencias FIESTA eje corto para valoración de parámetros de función cardiaca mediante el programa MASS+ en todos los pacientes, tanto en el estudio basal como en el estudio control. La mayoría

de los *software* utilizan una combinación de método semiautomático de detección de contornos combinado con corrección manual. El eje corto es el plano preferido, aplicando el método Simpson. ¹¹⁴.

Se trazaron manualmente los bordes cardiacos, endocárdicos y epicárdicos, del ventrículo izquierdo en las imágenes en EC de secuencias cine - RM sistólica y diastólica para cada nivel de corte. (Figura 24).

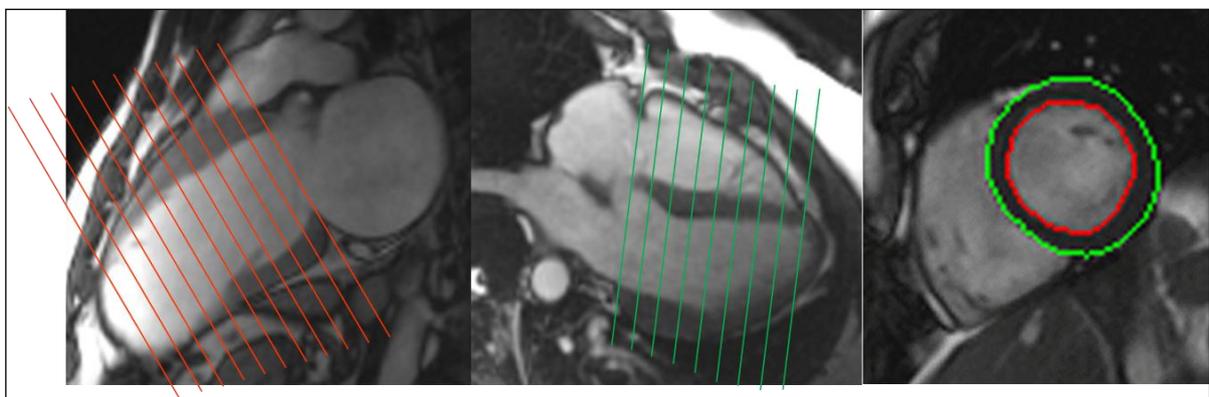


Figura 24: Trazado endo y epicárdico ventricular.

El área de cada imagen incluida en el contorno endocárdico sistólico se multiplica por el grosor de corte y sumándolas todas se obtiene el **volumen telesistólico (VTS)**.

El área de cada imagen incluida en el contorno endocárdico diastólico se multiplica por el grosor de corte y sumándolas todas obtendremos el **volumen telesistólico (VTD)**.

$$\text{Volumen} = \sum \text{de las áreas dibujadas} \times \text{grosor de corte} \times \text{intervalo de corte}$$

El intervalo de corte suele ser = 0 cuando nos interesa realizar un cálculo más preciso del volumen ventricular. Es importante prescindir de los planos basales que incluyan las aurículas durante la sístole.

A partir de los volúmenes se obtiene el volumen / latido (Vol / lat), la fracción de eyección (FE) y el gasto cardiaco (GC). El **volumen / latido** o volumen sistólico ventricular (*stroke volumen, SV*) se calcula como la diferencia entre el Volumen telediastólico (VTD) y telesistólico (VTS):

$$\text{Volumen sistólico} = \text{VTD} - \text{VTS}$$

La **Fracción de Eyección** (FE) se calcula:

$$\text{FE} = \text{VTD} - \text{VTS} / \text{VTD} \times 100$$

El **grosor miocárdico** debe medirse en fase diastólica y sistólica en planos estrictamente perpendiculares a la pared del miocardio que estamos analizando.

En las imágenes obtenidas sobre el EC del ventrículo izquierdo se planimetraron manualmente las dimensiones del septo (GSI) (medida entre los segmentos 8 - 9) y de la pared inferior (segmento 10) (GPP) en telediástole y en tercio medio ventricular. (Figura. 25 y 26). El plano 4C sirvió para detectar asimetrías de grosor septal en los tres segmentos longitudinales.

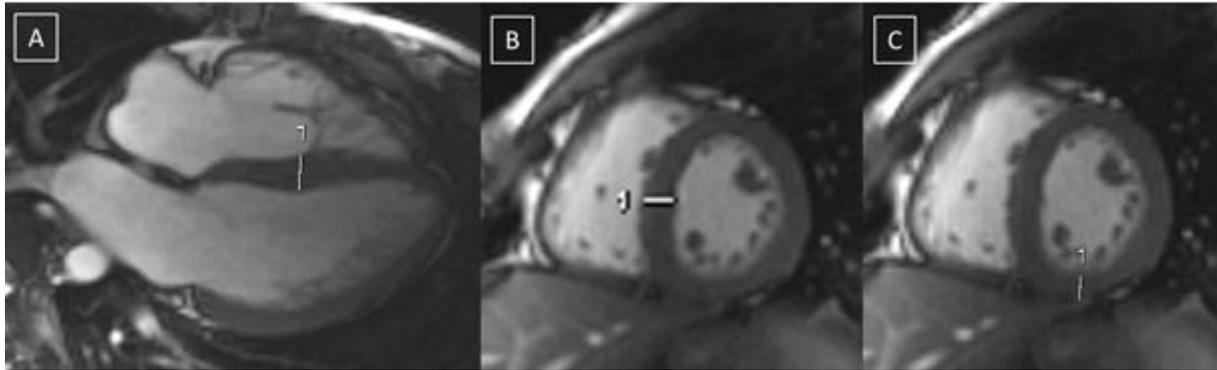


Figura 25: Plano 4C (A) y eje corto para realizar las medidas del septo (B) y pared posterior (C).

Según el modelo de la AHA, el músculo cardiaco y la cavidad del VI se pueden dividir en un n° variable de segmentos. En base a los resultados de autopsia y mapa vascular más común del VI, la AHA recomienda una división en 17 segmentos para el análisis regional de la función ventricular izquierda y para estudios de perfusión. (Figura 26).¹¹⁵

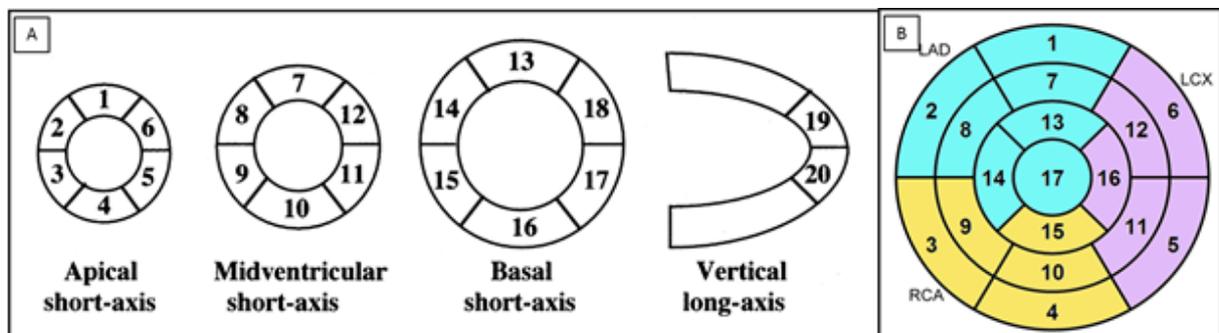


Figura 26: Paredes del VI divididas en 17 segmentos acorde a la terminología de la AHA. A. Se dividen en 21 segmentos a nivel basal, medio y apical y el segmento del ápex (n° 17). B. Imagen de “ojo de buey” o mapa polar.

Cuando trazamos esos diámetros en toda la circunferencia podemos inferir el grado de engrosamiento miocárdico en la sístole ventricular. El área de cada imagen incluida en el contorno endocárdico y epicárdico se multiplica por el grosor de corte y sumándolas todas obtendremos el **volumen miocárdico**, (Figura 27).

$$\text{Volumen miocárdico} = \sum \text{área (epicardio - endocardio)} \times \text{grosor de corte}$$

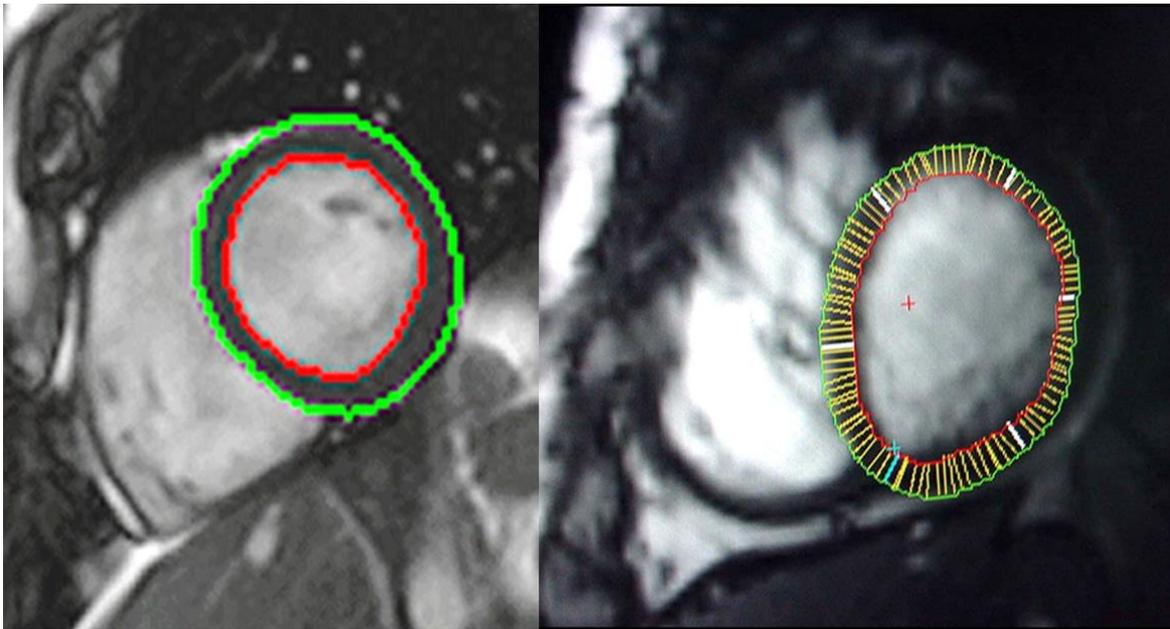


Figura 27: volumen miocárdico

El volumen miocárdico multiplicado por un valor de densidad miocárdica asumido de 1,05 gr / mL, nos da como resultado la **masa miocárdica**.

$$\text{Masa miocárdica} = \text{Volumen miocárdico} \times 1,05 \text{ g / ml}$$

En el cálculo de la masa ventricular izquierda se incluyó la planimetría de los músculos papilares, (Figura 28). ^{112,116,117.}

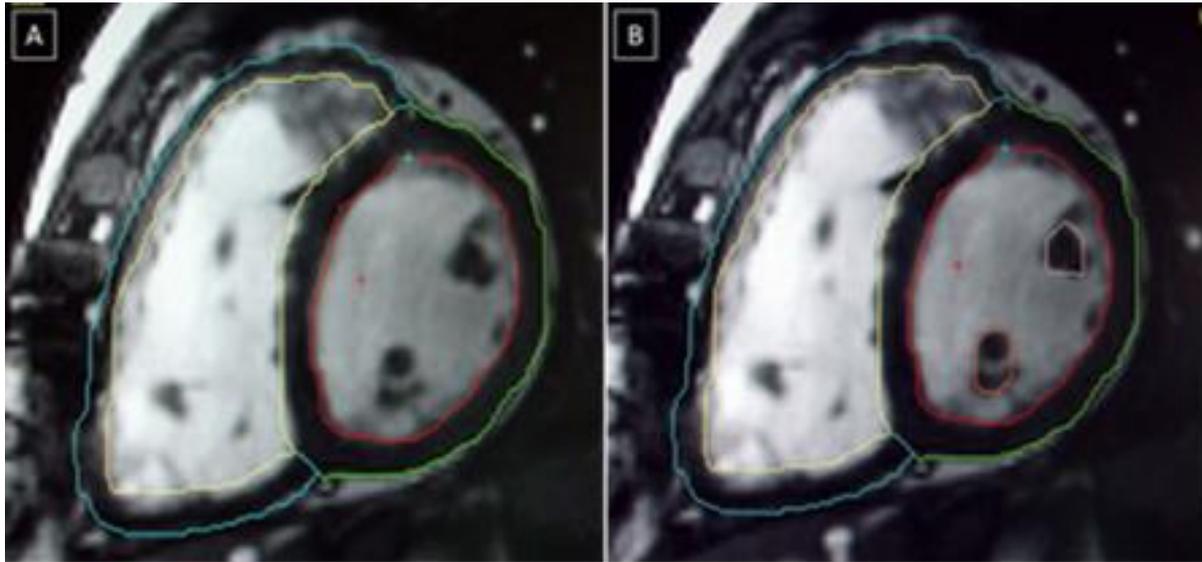


Figura 28: Planimetría manual de los bordes endo y epicárdicos de ambos ventrículos para calcular la masa miocárdica. En la derecha se dibujan los contornos de ambos músculos papilares para el cálculo de la masa ventricular izquierda.

Se analizó visualmente la presencia de **RTM** en el ventrículo izquierdo y derecho, así como su patrón de distribución y localización.

Todas las medidas de volumen y masa se indexaron con respecto al área de superficie corporal. ¹¹⁷. Existen diferentes fórmulas para realizar el cálculo de la superficie corporal según el peso y altura de cada individuo ¹¹⁸⁻¹²¹.

La más utilizada es la fórmula de Dubois:

$$S = P^{0,425} \times A^{0,725} \times 0,007184$$

(S se mide en m², P en kg y A en cm)

El índice de masa corporal (IMC) es una medida de asociación entre el peso y la talla de una persona. Fue desarrollado por Adolphe Quételet en el siglo

XIX. Tras diferentes estudios poblacionales, se considera la herramienta más fiable y utilizada para correlacionar el riesgo de problemas de salud con el peso a nivel poblacional.

La cifra de IMC se obtiene al dividir el peso (kg) entre la estatura (m), elevada al cuadrado (kg / m²):

$$\text{IMC} = P / A^2$$

VALORES NORMALES DE LOS PARÁMETROS DE RMC:

PARÁMETROS NORMALES VI	HOMBRES (<60 años)			MUJERES (<60 años)		
	MEDIA	DS	MIN - MÁX	MEDIA	DS	MIN - MÁX
VTD (mL)	156	21	115 – 198	128	21	88 – 168
VTD / S (mL / m ²)	80	9	63 – 98	75	8,7	57 – 92
VTS (mL)	53	11	30 – 75	42	9,5	23 – 60
VTS / S (mL / m ²)	27	5,5	16 – 38	24	4,7	15 – 34
Vol / Lat (mL)	104	14	76 – 132	86	14	58 – 114
Vol / Lat / S (mL / m ²)	53	6,1	41 – 65	50	6,2	38 – 63
FE (%)	67	4,5	58 – 75	67	4,6	58 – 76
Masa (g)	146	20	108 – 184	108	18	72 – 144
Masa / S (g / m ²) [#]	74	8,5	58 – 91	63	7,5	48 – 77
GSI (segm 8-9) (mm) [*]	8	1,5	6,5 – 9,5	10,1	1,0	9,1 – 11,1
GPP (segm 10) (mm) [¥]	8,4	2,4		7,1	1,4	
S (Área de superficie corporal)	1,95	0,13	1,8 – 2,01	1,7	0,14	1,72 – 1,66
PARÁMETROS NORMALES VD	HOMBRES (<60 años)			MUJERES (<60 años)		
VTD (mL)	168,5	25,4	118,7 – 218,5	133	21,6	90,5 – 175
VTD / S (mL / m ²)	86,5	11,7	63,5 – 109,5	78 ±	9,4	59 – 96
VTS (mL)	61,5	15,2	31,5 – 91,5	48,5	13,3	22,2 – 74,7
VTS / S (mL / m ²)	31,5	7,4	17 – 46	28,2	6,6	15,5 – 41,2
Vol / Lat (mL)	107	17,4	73,2 – 141,5	84,5	13,1	58,5 – 76
Vol / Lat / S (mL / m ²)	55	8,2	39 – 71	49,5	6,1	37,5 – 61,5
FE (%)	63,7	6,5	50,7 – 76,5	64	6	52 – 71

Tabla 4: Valores normales del Ventrículo Izquierdo ^{78*,122¥,123,117#,124#} y Ventrículo Derecho ¹²⁴ por edad y género. VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico; Vol / Lat: volumen / latido; FE: fracción de eyección; S: área de superficie corporal; DS: desviación estándar; GSI: grosor de septo interventricular (medido en Eje Corto, segmento 8-9); GPP: grosor de pared posterior (medido en Eje Corto, segmento 10).

4.3. Datos de entrada al estudio estadístico

4.3.1. Datos generales

- Fecha, número de resonancia magnética, número de caso,
- Edad del paciente en el momento de la prueba, edad de inicio de la clínica, tiempo de evolución de la enfermedad (años),
- Altura (cm), peso (kg), frecuencia cardiaca (lpm), presión arterial (mmHg),
- Antecedentes personales: clínica neurológica, clínica cardiaca, ECG, ecocardiograma,
- Tratamiento.

4.3.2. Parámetros clínicos

- Hallazgos **Cardiológicos**: palpitaciones, ángor, síncope, hipertensión, diabetes, fibrilación auricular (Si / No).
- Hallazgos **Neurológicos**: ataxia de marcha, ataxia de bipedestación (Si / No).

4.3.3. Valoración cardiaca

- a) **VI**: VTD (mL), VTDC (mL/m²), VTS (mL), VTSc (mL/m²), V/lat (mL/lat), V/latc (mL/lat·m²), GC (L/min), GCc (L/min·m²), FE (%), FEc (%), Masa (g), Masac (g/m²), GSI (mm), GPP (mm), RTM (mm²).

- b) **VD**: VTD (mL), VTDc (mL/m²), VTS (mL), VTSc (mL/m²), V / lat (mL/lat), V / latc (mL/lat·m²), GC (L/min), GCc (L/min·m²), FE (%), FEc (%), RTM (mm²).
- c) **ECG**: ritmo sinusal, arritmia, tipo de arritmia, bloqueo de rama, trastorno de repolarización, ondas T negativas, ondas Q.

4.3.4. Otras variables utilizadas

Repetición de tripletes GAA1 (<600, >600).

4.4. Método estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete de software comercial SPSS 23.0. Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media ± desviación estándar y se compararon utilizando la prueba de la t de Student para muestras independientes.

Se utilizó el test de Mann-Whitney en las variables que no cumplían una distribución normal y se consideraron como estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

Se estudiaron las distribuciones de masa de VI, grosor de SIV, edad en el momento del examen, edad de comienzo de los síntomas y repetición de la longitud de los microsatélites GAA.

Se aplicaron t - Tests para comparar medias tanto de grupo de AF basal como del grupo control.

El efecto de la edad, la edad de comienzo y la repetición de microsatélites fueron testados respectivamente con el índice de masa de VI y con el grosor del septo interventricular por regresión lineal.

DATOS BASALES

Se realizó análisis de los valores normalizados obtenidos de los estudios basales de RM cardiaca de los 30 pacientes con Ataxia de Friedreich mediante tests no paramétricos (*Mann - Whitney Test*).

DATOS CONTROL POSTRATAMIENTO

Se analizaron los valores normalizados obtenidos de los estudios postratamiento de RM cardiaca de los pacientes con Ataxia de Friedreich teniendo en cuenta que sólo finalizaron el estudio postratamiento (al año para los pacientes de Riboflavina y a los dos años para los de Idebenona) 21 pacientes de los 30.

Se aplicó un análisis pareado de los valores obtenidos en los estudios basales y postratamiento de todos los pacientes.

Para valorar los datos obtenidos en los dos grupos (Riboflavina e Idebenona) y, teniendo en cuenta que el número de sujetos era pequeño, se decidió la utilización de test de valoración no paramétricos (*Wilcoxon Test*).

4.5. Definiciones

- En cuanto a la **ataxia de la marcha y de la bipedestación**, basándonos en datos obtenidos mediante exploración de los pacientes con criterios ICARS (*International Cooperative Ataxia Rating Scale*) ^{125,126}, establecimos una gradación en dos grupos:
 - o El grupo con puntuación de 1 a 3 se consideró como afectación leve - moderada, (grupo 0).
 - o El grupo con puntuación 4 - 5 como afectación grave, (grupo 1). ¹²⁷.
- En cuanto a la **repetición de tripletes GAA1**, teniendo como referencia un valor de corte de 600 repeticiones, establecimos que las repeticiones < / = de 600 lo codificamos como valor 0 y valores > de 600 lo codificamos como valor 1.
- El **tiempo de evolución de la enfermedad** se ha calculado teniendo en cuenta la edad en el momento de la realización de los estudios de RMC y la edad de inicio de los síntomas compatibles con AF.
- Los valores normales de los parámetros de RMC se indican en la tabla 4.

5. RESULTADOS

Capítulo 5

Resultados

5.1 Características basales de la población estudiada

5.1.1. Características de la muestra

5.1.1.1. Sexo

De los 30 pacientes incluidos en el estudio, 12 fueron hombres y 18 mujeres. En el grupo de Idebenona se incluyeron 8 pacientes, de los cuales 6 fueron mujeres. En el grupo de Riboflavina participaron 22 pacientes, de los cuales 12 fueron mujeres y 10 hombres.

Comparando por grupos, el porcentaje de varones en el grupo de Riboflavina fue de 45,5 % frente al 25 % en el grupo de Idebenona. En el grupo de Riboflavina, el 54,5 % fueron mujeres frente al 75 % en el grupo de Idebenona. (Gráfico 1).

Las diferencias de sexo entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas (Test de Fisher).

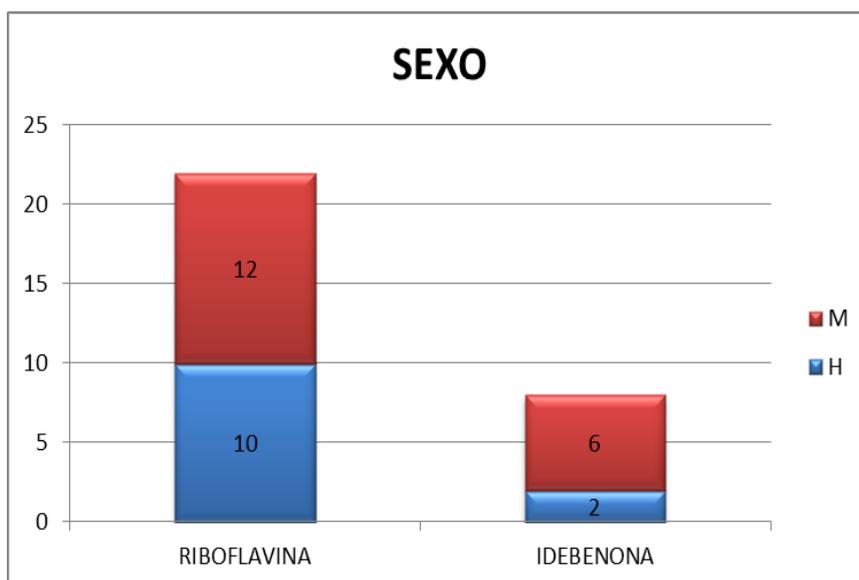


Gráfico 1: Distribución de pacientes según el sexo en ambos grupos de tratamiento.

5.1.1.2. Edad media y edad de inicio

La edad media de los 30 pacientes al realizar la RMC fue 32 años con una desviación estándar de 9,6 y un intervalo de confianza que osciló entre 29 y 36 años, siendo el valor mínimo 17 años y el máximo 57 años.

La edad media de los pacientes tratados con Riboflavina fue de 35 años y la de los tratados con Idebenona de 25 años, observando que existía una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,006$) entre la edad media de los dos grupos (Test ANOVA). (Gráfico 2).

La edad media global de inicio de la enfermedad de los 30 pacientes fue de 16 años con una desviación estándar de 7,9 años, siendo el valor mínimo 5 años y el máximo 42 años.

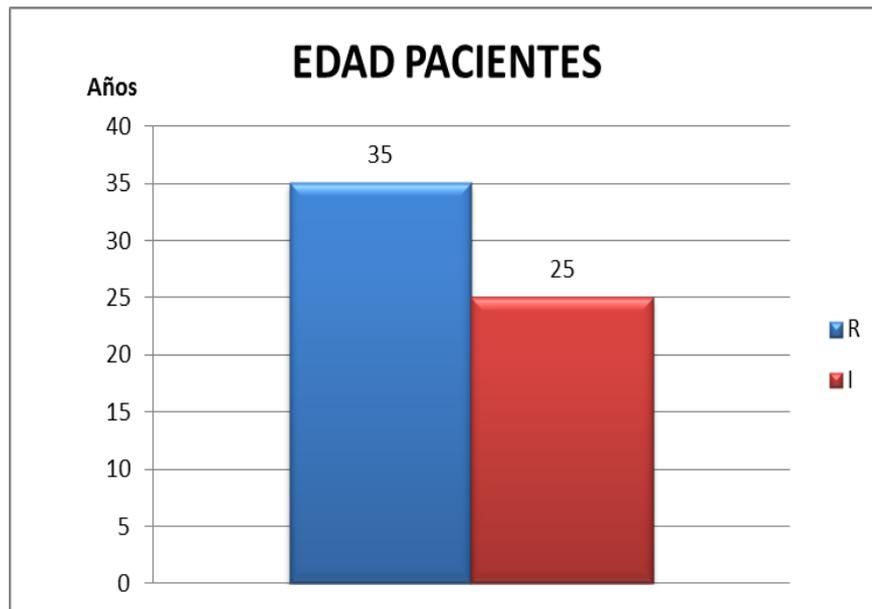


Gráfico 2: Distribución de la edad de los pacientes en ambos grupos.

La edad media de inicio de la enfermedad del grupo de Riboflavina fue de 18 años y para el grupo de Idebenona de 12 años.

5.1.2. Características antropométricas y genéticas

5.1.2.1. Peso

La media global de peso de los pacientes fue de 66 kg, con una mediana de 62 kg y una desviación estándar de 16 kg. El peso mínimo fueron 42 kg y el máximo 105 kg.

5.1.2.2. Altura

La media global de altura fue 169 cm, siendo la mediana 166 cm y la desviación estándar 9,5 cm. La altura mínima fue 154 cm y la máxima 195 cm.

5.1.2.3. Superficie Corporal (SC)

La media global de la superficie corporal fue 1,74 m² con una desviación estándar de 0,24 m²; el valor mínimo fue 1,36 m² y el máximo 2,24 m².

5.1.2.4. Repetición de Tripletes GAA

En cuanto a la distribución de repeticiones del triplete GAA, 9 pacientes tuvieron un número de repeticiones superior a 600, correspondiendo al 30 % de la muestra.

5.1.3. Análisis de la técnica diagnóstica

Todos los estudios de RMC se consideraron de calidad suficiente para poder analizar un análisis cuantitativo y cualitativo adecuado.

En la valoración de calidad, 28 de los 30 estudios fueron de calidad buena. Dos quedaron parcialmente artefactados por movimientos respiratorios e imposibilidad de mantener la apnea, debido a las condiciones físicas que presentaban los pacientes (importante cifosis). 21 de los 30 pacientes (70 %), (6 Idebenona y 15 Riboflavina), realizaron estudios de seguimiento, siendo todos de buena calidad. La concordancia entre los dos observadores en la valoración de los estudios fue del 95,6 %.

5.1.4. Factibilidad

Se pudo realizar cuantificación de las secuencias FIESTA eje corto para valoración de parámetros de función cardiaca en todos los pacientes, tanto en el estudio basal como en el estudio control.

5.2 Estudio analítico

5.2.1. Análisis de las variables cardiacas en el estudio inicial (basal)

En la Tabla 5 se resumen los valores de las variables cardiacas basales más importantes sobre la función cardiaca global de ambos grupos:

Valores	Grupos	n	Ventrículo	media	DS	Min - max	Patológicos	
							n	%
VTD (mL / m ²)	R	22	VD	49,4	16,4	23,1 - 84	20	90,9
			VI	50,7	14,1	21,9 - 79	20	90,9
	I	8	VD	50,9	11,4	23,1 - 84	7	87,5
			VI	46	10,6	26,9 - 60,4	8	100
VTS (mL / m ²)	R	22	VD	20,6	8,9	5 - 40,9	6	27,3
			VI	19,7	12,6	21,9 - 79	15	68,2
	I	8	VD	19,3	5,1	14,7 - 28	6	75
			VI	11,8	4,9	7,1 - 20,8	8	100
V / lat (mL / lat)	R	22	VD	54,9	33,8	17,3 - 166,4	21	95,4
			VI	54,5	21,8	16,2 - 102,7	19	86,3
	I	8	VD	53,7	13,4	24,1 - 67,5	8	100
			VI	58,2	15,4	34,7 - 77,2	6	75
FE (%)	R	22	VD	56,5	15,6	34,3 - 88,4	17	77,3
			VI	62,5	16,4	12,4 - 83,9	15	68,2
	I	8	VD	61,5	8,2	44,9 - 71	3	37,5
			VI	74,3	8,3	56,7 - 83,7	7	87,5

Tabla 5: Variables cardiacas basales de función cardiaca. Los valores mínimo y máximo se consideraron como límites de normalidad.

En la valoración de la **función del VI**, sólo 3 pacientes tuvieron una **FE** basal del VI inferior al 50 %, estando en uno severamente deprimida (12,4 %) y en los otros dos moderadamente deprimida (39,2 % y 40,1 %).

La FE media del VI en los pacientes del grupo de Riboflavina fue de 62,5 % y en el grupo de Idebenona de 74,3 %, existiendo diferencias estadísticamente significativas a nivel basal en la FE entre los dos grupos ($p = 0,031$). (Gráfico 3).

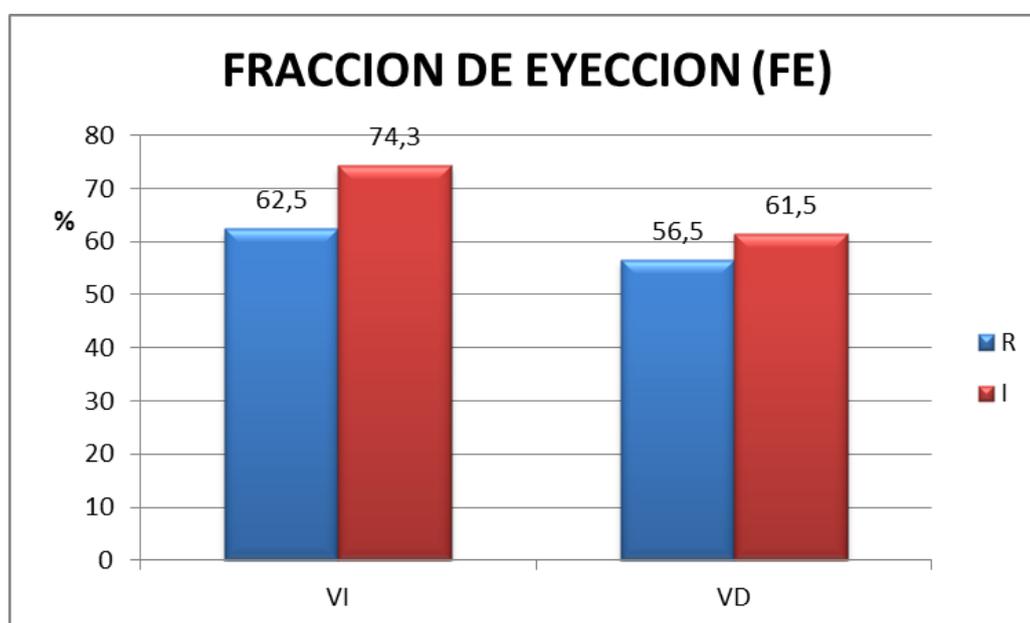


Gráfico 3: Valores de FE basal de ambos ventrículos en sendos grupos.

En cuanto a los valores obtenidos para el **VD**, la media de **FE** fue de 58 % con una desviación estándar de 13,9. Sólo 9 pacientes (30 %), presentaban una FE menor de 50 %, presentando una disfunción leve - moderada en 8 (88,8 %) y severa en uno (11,2 %), (FE = 34 %). De estos pacientes, 8 pertenecían al grupo de Riboflavina y 1 al de Idebenona. Se obtuvieron

diferencias estadísticamente significativas (análisis pareado t - Test) en la FE entre los valores a nivel basal y los valores pos tratamiento ($p = 0,047$). (Gráfico 3).

El **VTS** normalizado del VI fue de 17,6 mL de forma global, siendo de 19,7 mL para el grupo de Riboflavina y de 11,8 mL para el grupo de Idebenona. Las diferencias entre ambos grupos estuvieron en valores próximos a la significación estadística ($p = 0,075$).

La **masa miocárdica** del VI en situación basal fue de 70,4 g de media normalizada con una desviación estándar de 20,9 g. El valor normalizado para el grupo de Riboflavina fue de 67,5 g y de 78,2 g para el grupo de Idebenona.

En cuanto al **grosor del septo interventricular** (GSI), la media total fue de 11,6 mm con una desviación estándar de 2,3 mm. Para el grupo de Riboflavina, el valor de este parámetro fue 10,9 mm y para el grupo de Idebenona 12,5 mm.

Los valores obtenidos de **grosor de pared posterior** (GPP) fueron 9,9 mm el valor medio de toda la población estudiada, con una desviación estándar de 2,6 mm. En el grupo de Riboflavina, el valor obtenido fue 9,8 mm y 10,2 mm en el grupo de Idebenona.

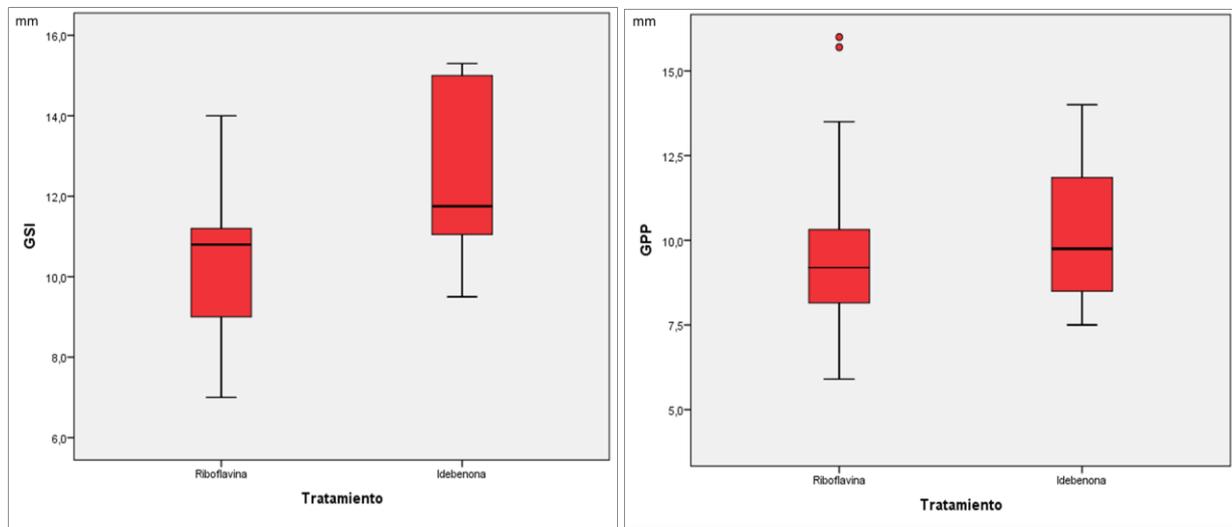


Gráfico 4: *Box plot* que representan la dispersión de medidas en ambos grupos, pero más llamativo en el grupo de Riboflavina. Es de destacar que la mayoría de los pacientes del grupo de Idebenona tienen grosores superiores a los del grupo de Riboflavina.

A pesar de las diferencias encontradas antes y después del tratamiento, no hubo diferencias estadísticamente significativas en estas variables.

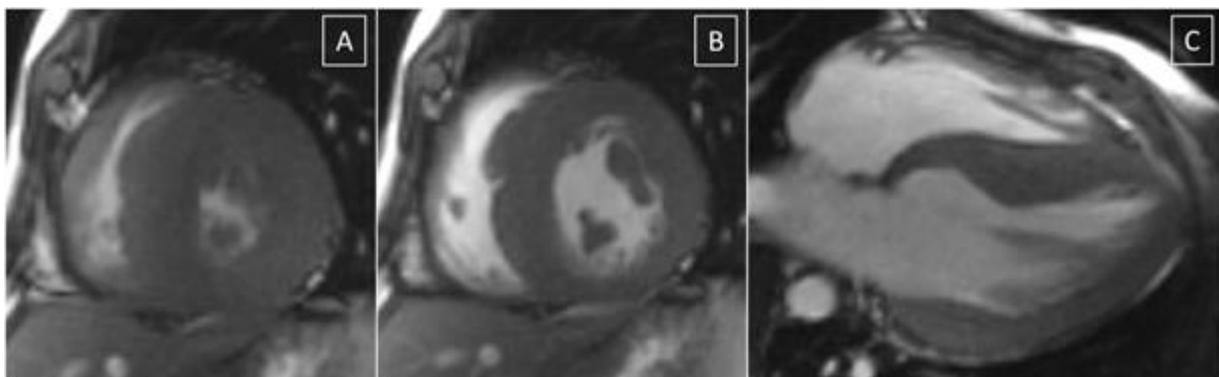


Figura 29: Miocardiopatía Hipertrófica asimétrica. Paciente con marcada hipertrofia miocárdica, predominantemente en la región media del septo interventricular. Secuencias EG en eje corto (A y B) y en 4 cámaras (C).

En la Tabla 6 se resumen los valores de las variables cardiacas morfológicas basales más importantes de ambos grupos:

Valores	Grupo	Media	Mín - Máx	Patológicos	
				n	%
Masa VI basal (g / m ²)	R	67,5	40,4 - 131,4	6	27,3
	I	78,2	50,7 - 125,5	3	37,5
GSI (mm)	R	10,9	7 - 14	14	63,6
	I	12,5	9,5 - 15,3	7	87,5
GPP (mm)	R	9,8	5,9 - 15,7	14	63,6
	I	10,2	7,5 - 14	6	75
RTM	R			3	13,6
	I			0	-

Tabla 6: Variables cardiacas basales morfológicas. Se consideraron patológicos de masa, GSI y GPP los valores por encima del limite máximo.

Realce tardío miocárdico (RTM). Se detectó la presencia de RTM en 3 pacientes (13,6 %), adoptando diferentes patrones. En el primero la captación era parcheada difusa intramiocárdica asociada a hipertrofia biventricular concéntrica y en este caso resultó imposible realizar medidas cuantitativas de la extensión del realce. (Figura 30).

En el segundo caso, se observó un realce lineal en región media del espesor miocárdico y en región subepicárdica apical. Se trataba de un paciente con hipertrofia asimétrica del septo y pared posterior. (Figura 31).

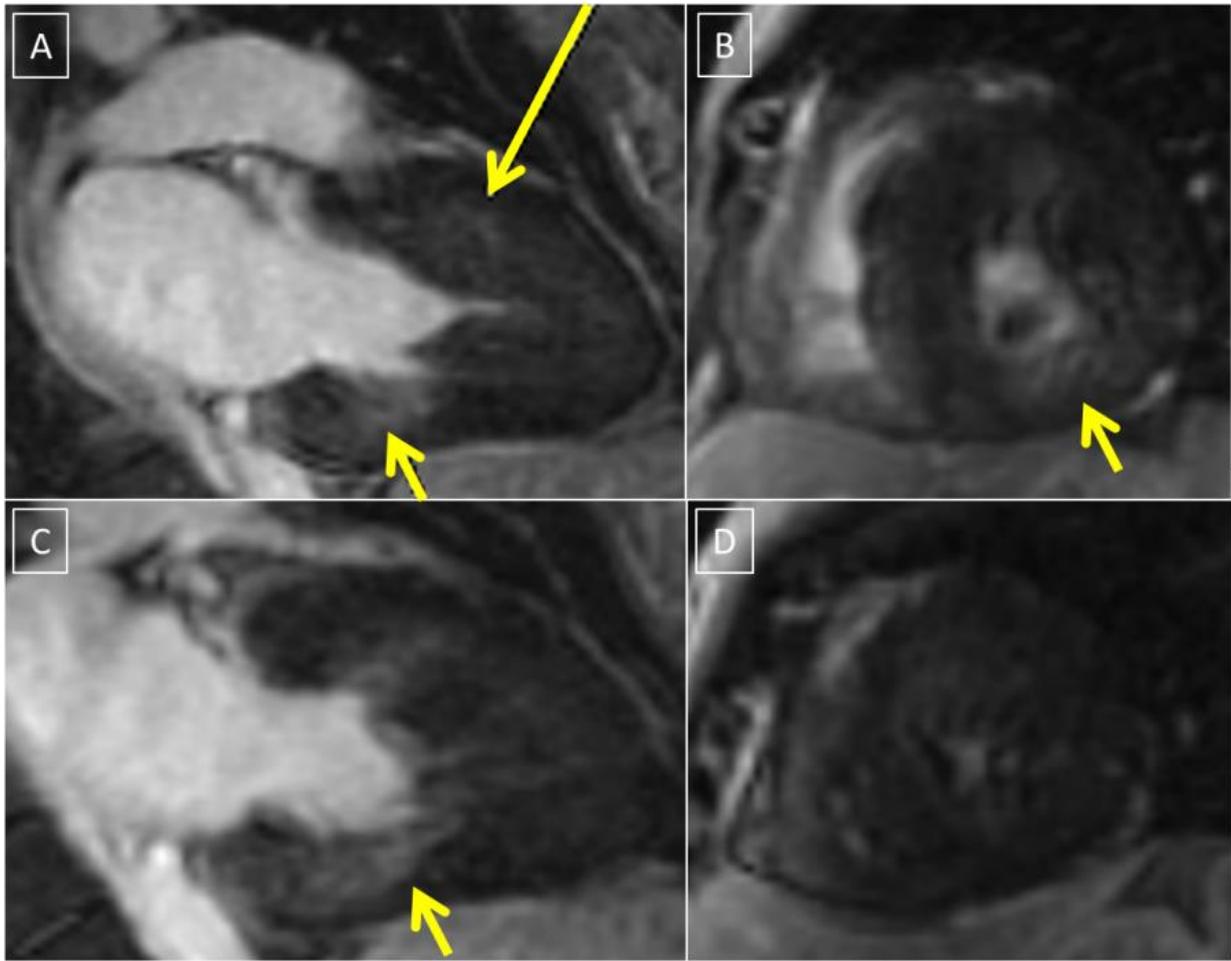


Figura 30: RTM miocardiopatía hipertrófica severa. Realce parcheado difuso intramiocárdico (flechas).

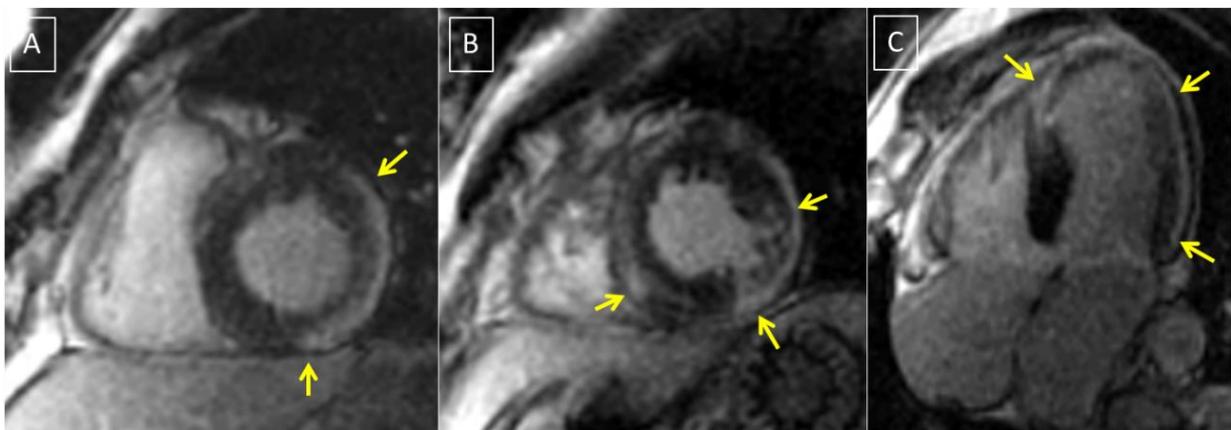


Figura 31: RTM miocardiopatía hipertrófica concéntrica (flechas).

El tercer caso presentó un realce lineal de predominio subepicárdico, que en la región apical se hacía transmural, coincidiendo con zona aneurismática, en el contexto de una cardiomiopatía dilatada y FE muy disminuida (12 %). (Figura 32).

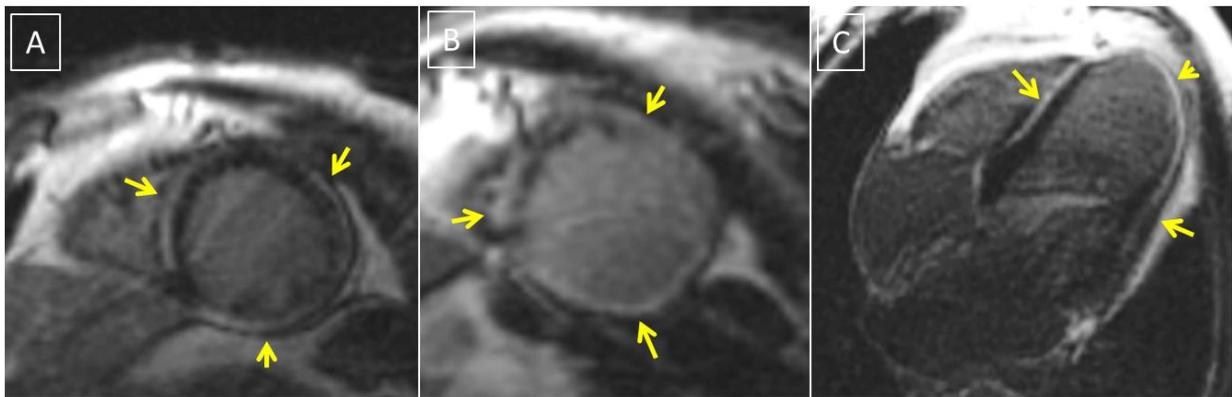


Figura 32: RTM lineal en miocardiopatía dilatada de paciente del grupo de Rivoflavina y con peor función ventricular de toda la muestra (flechas).

5.2.2. Análisis de las variables cardiacas postratamiento

En la tabla 7 se resumen los valores de función y morfología cardiaca basales y después del tratamiento, con porcentajes de incidencia de enfermedad:

VALORES	GRUPOS	n (B)	Ventrículo	Media (B)	Patológicos		n (S)	Media (S)	Patológicos	
					n	%			n	%
VTD (mL / m ²)	R	22	VD	49,4	20	90,9	15	64	8	53,3
			VI	50,7	20	90,9		62	11	73,3
	I	8	VD	50,9	7	87,5	6	59,4	5	83,3
			VI	46	8	100		53	5	83,3
VTS (mL / m ²)	R	22	VD	20,6	6	27,3	15	27,1	6	40
			VI	19,7	15	68,2		23,4	12	80
	I	8	VD	19,3	6	75	6	19,4	3	50
			VI	11,8	8	100		12,3	6	100
V / lat (mL / lat)	R	22	VD	54,9	21	95,4	15	65,2	10	66,6
			VI	54,5	19	86,3		69,1	10	66,6
	I	8	VD	53,7	8	100	6	50,5	6	100
			VI	58,2	6	75		66,1	4	66,6
FE (%)	R	22	VD	56,5	17	77,3	15	58,5	8	53,3
			VI	62,5	15	68,2		65,5	10	66,6
	I	8	VD	61,5	3	37,5	6	67,2	3	50
			VI	74,3	7	87,5		76,8	4	66,6
Masa VI (g / m ²)	R	22	VI	67,5	6	27,3	15	74,2	6	40
	I	8		78,2	3	37,5	6	75,7	2	33,3
GSI (mm)	R	22	VI	10,9	14	63,6	15	10,2	11	73,3
	I	8		12,5	7	87,5	6	11,3	3	50
GPP (mm)	R	22	VI	9,8	14	63,6	15	8,7	4	26,6
	I	8		10,2	6	75	6	7,9	1	16,6
RTM	R	22	VI		3	13,6	15		3	13,6
	I	8			0	-	6		0	-

Tabla 7: Variables de función y morfología cardíaca basal (B) y en el seguimiento (S).

5.2.3. Análisis de las variables cardíacas en pacientes tratados con Riboflavina

Comparamos los valores obtenidos en situación basal y al año de seguimiento (análisis pareado t - Test) en 15 de los 22 pacientes (68,1 %), (7 pacientes no quisieron participar en el estudio de control al año).

Obtuvimos valores estadísticamente significativos en cinco de las variables estudiadas, tres para el VI y dos para el VD (Tabla 8):

RIBOFLAVINA	VALORES	BASAL	CONTROL 1 AÑO	diferencias	%	Valor p
VI	VTD	50,7 mL / m ²	61,9 mL / m ²	11,2	22	p = 0,003
	Vol / Lat	54,5 mL	69,1 mL	14,6	26,7	p = 0,003
	GPP	9,7 mm	8,7 mm	-1	-10,3	p = 0,045
VD	VTD	49,4 mL / m ²	63,9 mL / m ²	14,5	29,3	p = 0,002
	VTS	20,6 mL / m ²	27 mL / m ²	6,4	31	p = 0,013

Tabla 8: Variables funcionales cardiacas en el estudio de seguimiento (grupo Riboflavina).

El VTD normalizado del VI al año fue mayor que en situación basal, aumentando una media de 11,2 mL ($p = 0,003$).

El volumen / latido del VI aumentó en el control al año, siendo la media de ese aumento de 14,6 mL ($p = 0,003$).

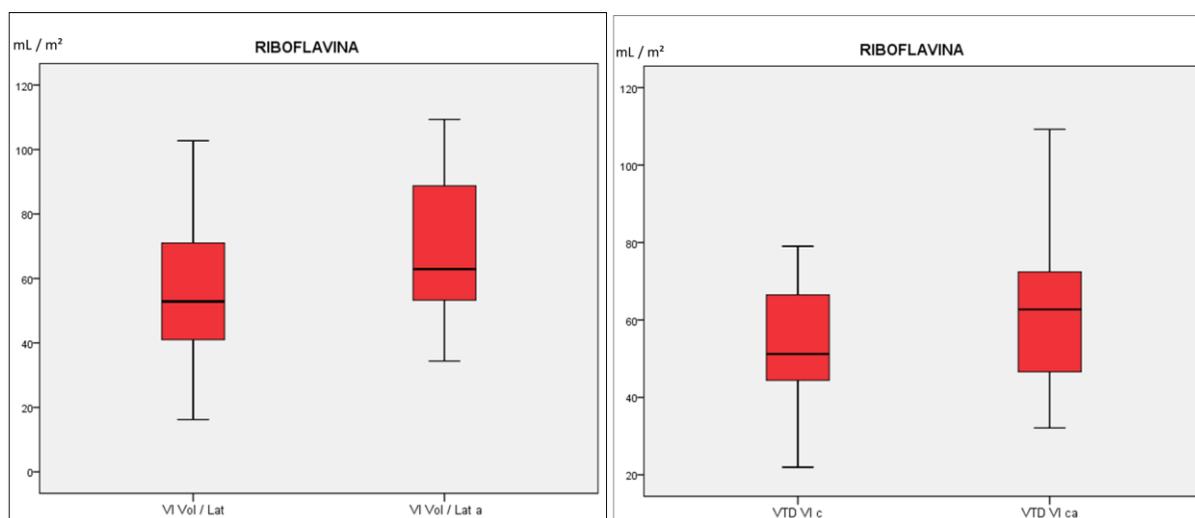


Gráfico 5: Datos de evolución del Vol / Lat y del VTD del VI basal y al año de tratamiento.

El VTD normalizado del VD al año fue mayor que en situación basal, aumentando una media de 14,5 mL ($p = 0,002$). El VTS normalizado del VD aumentó en el estudio control, con una media de 6,4 mL ($p = 0,013$).

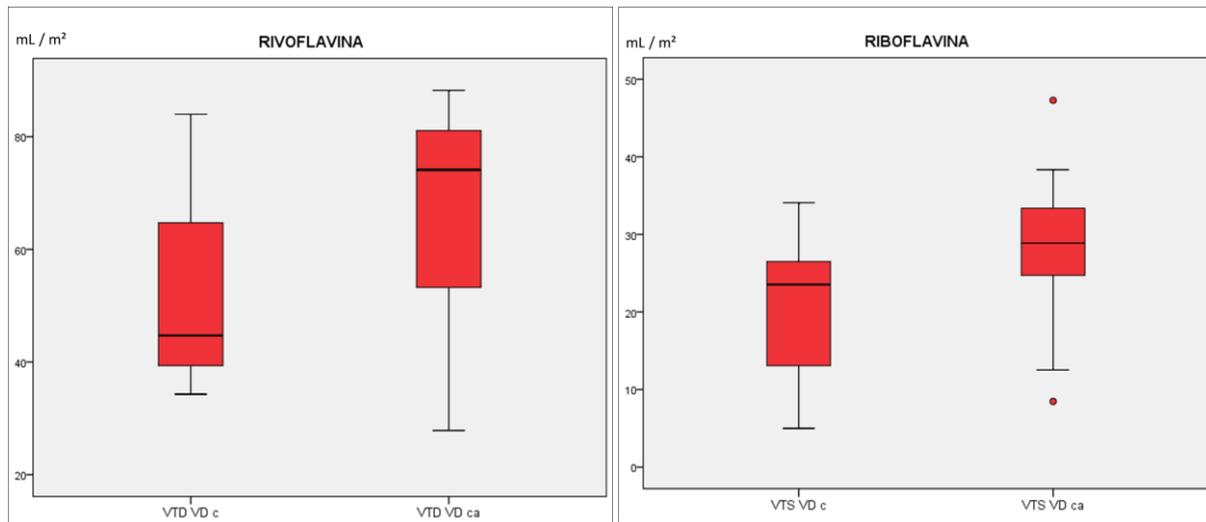


Gráfico 6: Datos de evolución del VTS y VTD del VD basal y al año de tratamiento.

En general, se puede decir que todos los parámetros de función ventricular de ambos ventrículos aumentaron en el control postratamiento en el grupo de Riboflavina entre un 22 y 26,7 % para el VI y de 29,3 y 31 % para el VD.

El **GPP** del VI disminuyó en el estudio de control al año, con una media de 1 mm ($p = 0,045$). El GPP mostró una disminución del 10,3 % en el control pos tratamiento.

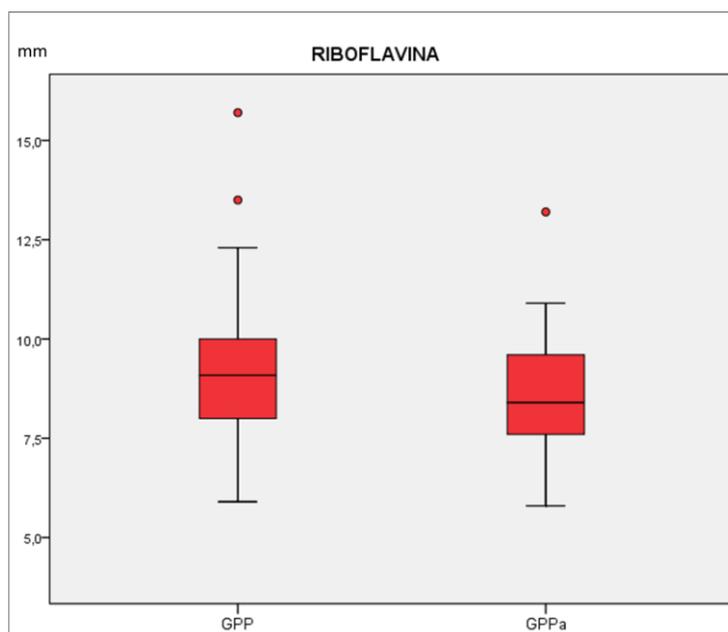


Gráfico 7: Datos de evolución del GPP basal y al año de tratamiento. Es de destacar que los dos valores extremos de grosor de septo aumentado disminuyeron en el control pos tratamiento, siendo la norma general en todos los datos y disminuyendo la dispersión de los valores encontrados y principalmente los valores extremos.

5.2.4. Análisis de las variables cardíacas en pacientes tratados con Idebenona

En el grupo de Idebenona se incluyeron 8 pacientes y de ellos sólo 6 (75 %) decidieron participar en el estudio de RMC de control pos tratamiento. Al tratarse de un grupo muy reducido de casos, se realizó una valoración mediante un test no paramétrico para dar mayor consistencia estadística a los datos obtenidos (Test de Wilcoxon).

En general, todos los parámetros de volumen aumentaron ligeramente en el estudio de control realizado a los dos años de tratamiento con Idebenona, (Tabla 9):

IDEBENONA	VALORES	BASAL	CONTROL 2 AÑOS	diferencias	%	Valor p
VI	VTD	46 mL / m ²	53 mL / m ²	13	32,5	p = 0,028
	Vol / Lat	58,2 mL	66,08 mL	10,9	18,7	p = 0,075
	GSI	12,5 mm	11,1 mm	-1,4	-11,3	p = 0,043
VD	VTD	50,9 mL / m ²	59,4 mL / m ²	8,4	16,4	p = 0,046
	Vol / Lat	53,7 mL	65,1 mL	11,3	21,1	p = 0,028

Tabla 9: Variables funcionales cardiacas en estudio de seguimiento (grupo Idebenona).

El VTD normalizado del VI a los dos años de tratamiento con Idebenona aumentó en una media de 13 mL (p = 0,028).

El Volumen / Latido del VI también aumentó ligeramente, quedándose cerca del rango de la significación estadística (p = 0,075).

El VTD normalizado del VD aumentó una media de 8,4 mL a los dos años, con valor de p = 0,046.

El Volumen / Latido del VD aumentó en el control pos tratamiento una media de 11,3 mL, estando en rango de significación estadística (p = 0,028).

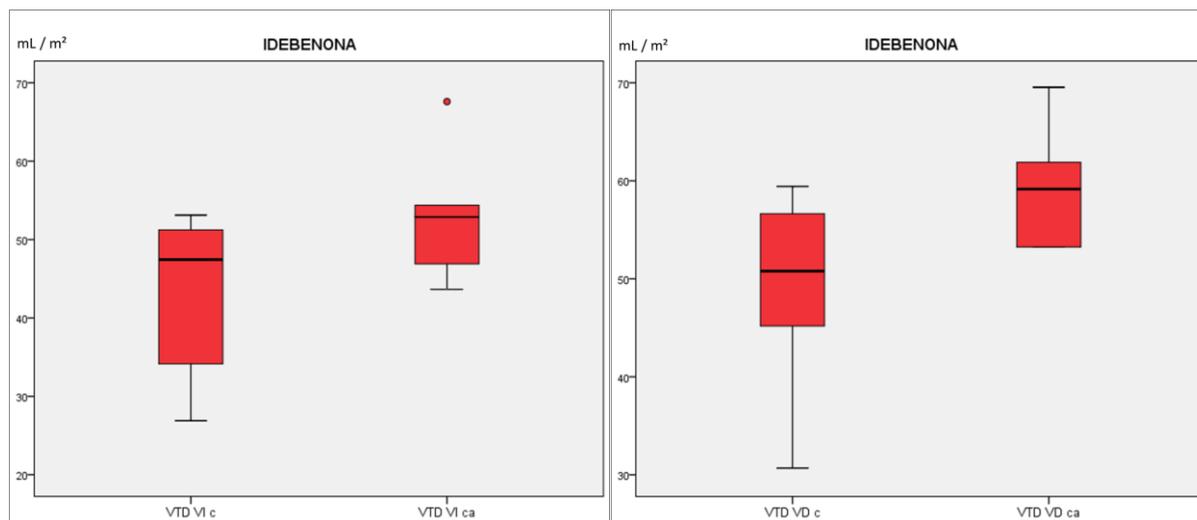


Gráfico 8: Datos de evolución del VTD del VI y del VD basal y al año de tratamiento. A pesar de tener un comportamiento muy similar, la mejoría del VTD es más llamativa en el VI, agrupándose mucho todos los valores obtenidos excepto uno.

El GSI disminuyó 1,4 mm de media en los estudios de control pos tratamiento, siendo este hecho estadísticamente significativo en nuestro grupo de pacientes ($p = 0,043$).

El GPP también disminuyó, aunque no fue estadísticamente significativo ($p = 0,173$). La masa miocárdica no sufrió prácticamente variaciones a lo largo de estos dos años.

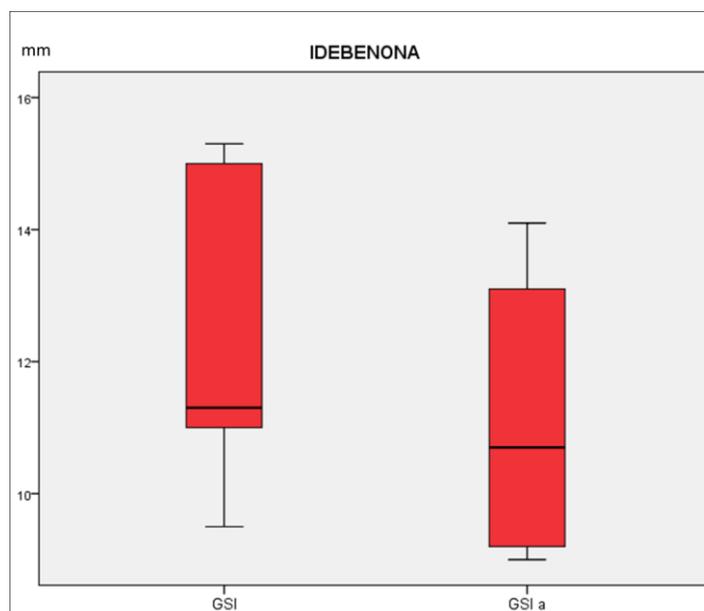


Gráfico 9: Datos de evolución del GSI basal y al año de tratamiento. Se puede observar una disminución global del GSI, aunque persiste una gran variabilidad de datos obtenidos.

5.2.5. Análisis de otros parámetros cardíacos

En cuanto a los datos clínicos cardíacos, podemos decir que 7 pacientes (23,3 %) presentaron algún síntoma cardíaco a lo largo del estudio, siendo este hecho mucho más frecuente en el grupo de Idebena (37,5 %) que en el de Riboflavina (18,2 %). Estos datos no fueron, sin embargo, estadísticamente significativos (Test de Fisher).

Las palpitaciones fueron los síntomas cardíacos más frecuentes, siendo el síncope el segundo en frecuencia.

ALTERACIONES ECG (B)	n	%
ONDAS T NEGATIVAS	7	23,3
ALTERACIONES RITMO	3	10
BRD	3	10
FA	2	6,6
WPW	1	3,3
TV	1	3,3

Tabla 10. Alteraciones del ECG basales.

De los 30 pacientes totales, 27 estuvieron siempre en ritmo sinusal. En dos casos se registró algún episodio de fibrilación auricular, en uno un síndrome de Wolf – Parkinson - White y en otro un episodio de taquicardia ventricular.

En cuanto a los cambios en el ECG, 13 de los 30 pacientes (43,3 %) tuvieron algún tipo de alteración, siendo nuevamente más frecuentes en el grupo de Idebenona (50 %). La aparición de ondas T negativas fue el hallazgo más frecuente (7 casos) seguido del bloqueo incompleto de rama derecha (3 casos). Las ondas T negativas aparecieron más en los pacientes tratados con Idebenona (37,5 %) que en los de Riboflavina (18,2 %).

5.2.6. Asociación entre variables neurológicas y cardiacas

Realizamos una valoración de asociación entre variables mediante un test no pareado (Test de Mann - Whitney) entre la ataxia de la marcha, la ataxia de bipedestación y los principales parámetros cardiacos obtenidos en los estudios de RMC basal y control.

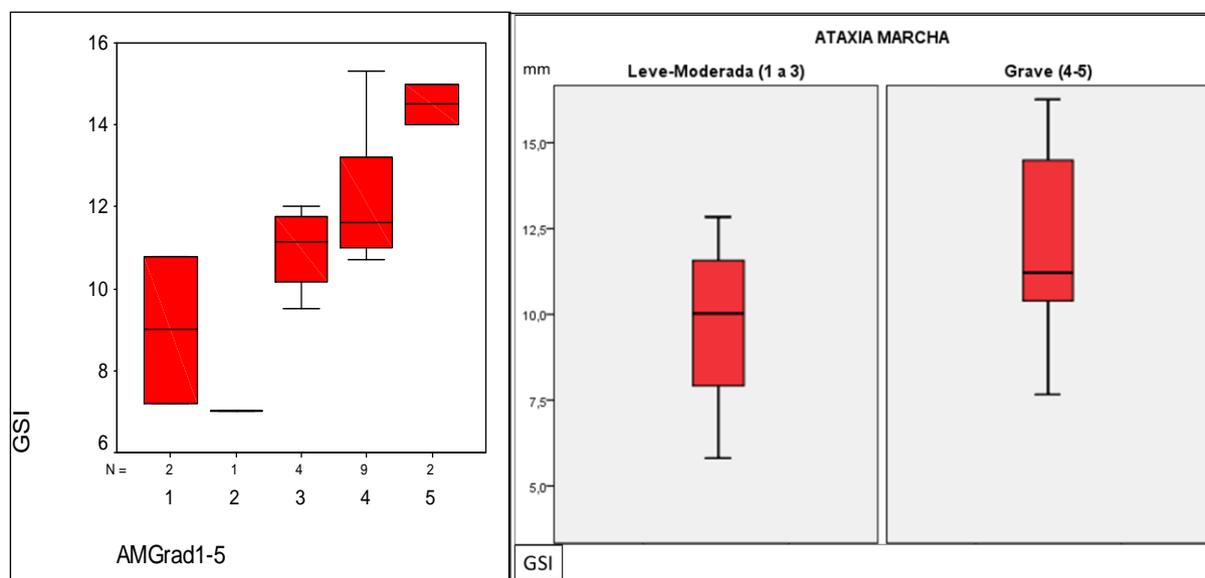


Gráfico 10: Grados de afectación neurológica. Izquierda: disposición de los valores del GSI separados en los 5 grados de evaluación clínica de Ataxia de la Marcha. A la derecha se presentan los valores únicamente en dos grandes grupos (leve - moderada y grave), observando con mayor claridad el agrupamiento de grosos mayores en el grupo con afectación clínica más grave.

Con 5 grados de afectación neurológica y en nuestra población reducida, no encontramos datos de significación claros, por lo que decidimos agruparlos en solo dos grupos: afectación leve - moderada y afectación grave.

5.2.6.1. Estudio basal: ataxia de la marcha - variables cuantitativas cardiacas

En la tabla 11 se resumen los datos obtenidos:

VALORES BASAL	GRUPO ATAXIA MARCHA	MEDIA	VALOR p
VTD VI (mL / m ²)	Leve - moderada	54,5	p = 0,02
	Grave	44,3	
GSI VI (mm)	Leve - moderada	9,8	p = 0,013
	Grave	12,7	
GPP VI (mm)	Leve - moderada	8,6	p = 0,021
	Grave	11,3	

Tabla 11: Asociación de variables cardiacas y ataxia de la marcha (basal).

Se observó una buena asociación entre el **VTD normalizado del VI** y la gravedad de ataxia de la marcha (gráfico 11), apreciando que la media de volumen en los pacientes con afectación grave (44,3 mL) fue menor que en los pacientes con ataxia leve - moderada (54,5 mL), (p = 0,02).

Asimismo observamos una asociación significativa entre el **GSI** del VI y la ataxia de la marcha (p = 0,013). El GSI medio fue mayor en los pacientes con ataxia de la marcha grave (12,7 mm) respecto a los que presentaban un grado leve - moderado (9,8 mm).

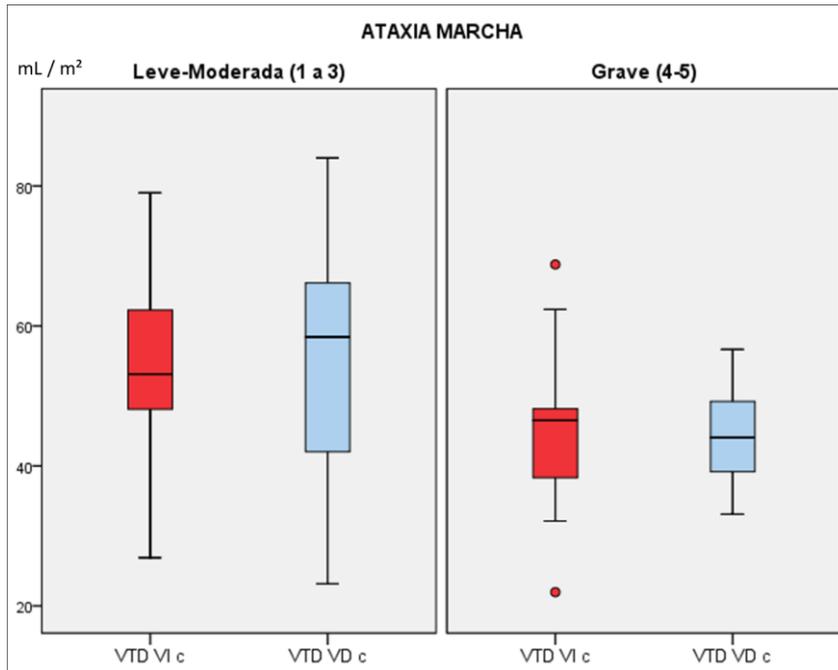


Gráfico 11: VTD y ataxia de la marcha. En esta gráfica se observa con claridad un mayor VTD de ambos ventrículos en los pacientes con afectación neurológica más leve.

En cuanto al **GPP** del VI, también observamos que los pacientes con ataxia grave presentaban mayor grosor de pared (11,3 mm) que los que tenían afectación leve - moderada (8,6 mm) ($p = 0,021$).

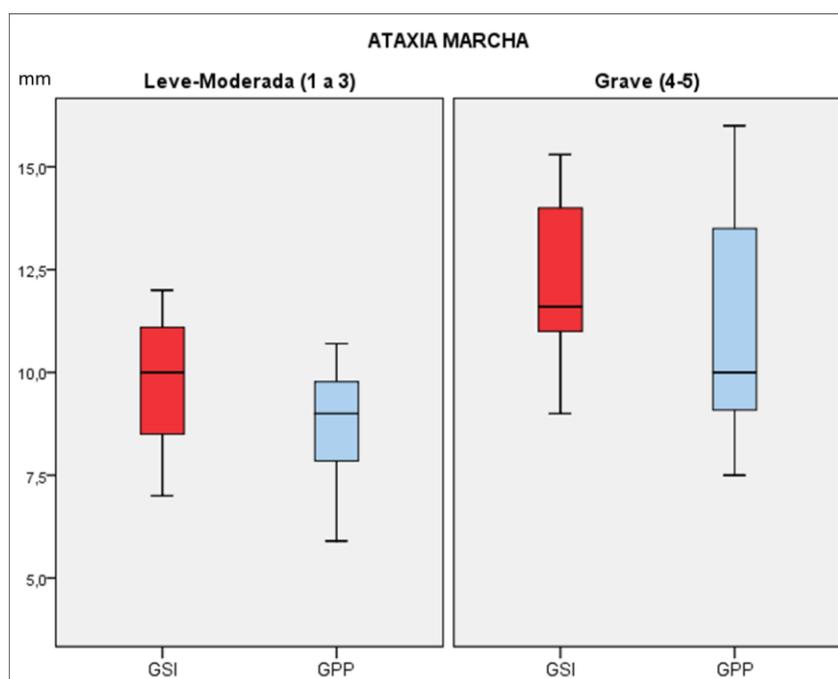


Gráfico 12: GSI y GPP / ataxia de la marcha. Importantes diferencias en el grosor del septo y pared posterior, con mayor hipertrofia en los casos con afectación neurológica más grave.

5.2.6.2. Estudio de seguimiento: ataxia de la marcha - variables cuantitativas cardiacas

En la tabla 12 se resumen los datos obtenidos:

VALORES POSTRATAMIENTO	GRUPO ATAXIA MARCHA	MEDIA	VALOR p
Vol / Lat VI (mL)	Leve - moderada	81,03	p = 0,009
	Grave	58,6	
GC VI (l / min)	Leve - moderada	5,7	p = 0,003
	Grave	4,2	
MASA VI (g / m ²)	Leve - moderada	63,8	p = 0,028
	Grave	82,7	
GSI (mm)	Leve - moderada	9,6	P = 0,240
	Grave	11,1	
GPP (mm)	Leve - moderada	7,7	P = 0,055
	Grave	9,1	

Tabla 12: Asociación de variables cardiacas y ataxia de la marcha (seguimiento).

El **volumen / latido del VI** de todos los pacientes aumentó en el estudio de RMC de seguimiento. Los valores obtenidos en los pacientes con ataxia de la marcha grave (58,6 ml) fueron inferiores a los del grupo con afectación leve - moderada (81,03 ml), siendo este hecho estadísticamente significativo (p = 0,009). El **gasto cardiaco del VI** también aumentó en ambos grupos en el estudio de seguimiento, siendo estadísticamente significativo en los pacientes con ataxia de la marcha grave (p = 0,003).

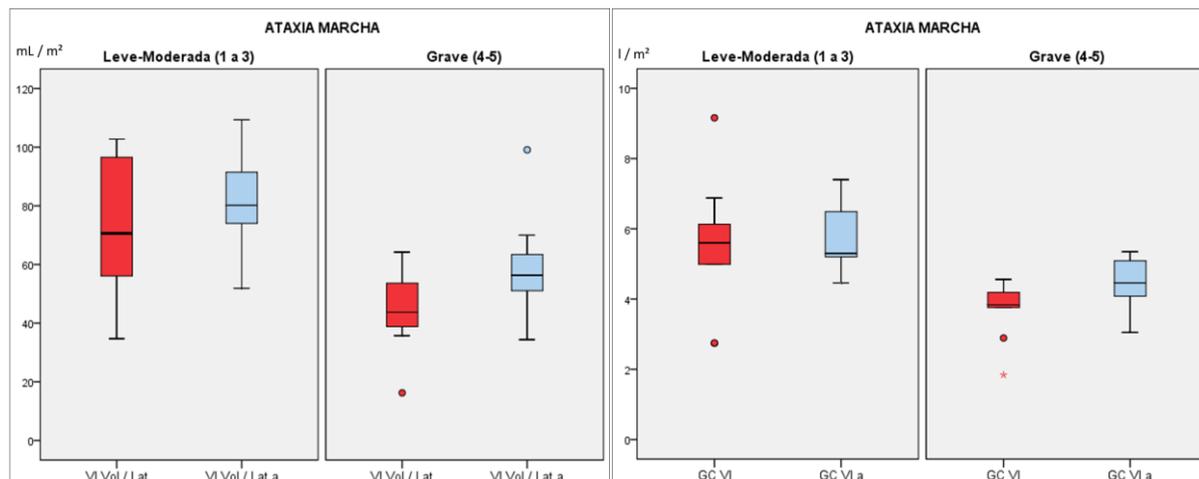


Gráfico 13 (izquierda) y 14 (derecha): Función ventricular / ataxia marcha. A la izquierda podemos observar cómo el Vol / Lat del VI ha mejorado considerablemente en ambos grupos de severidad de ataxia de la marcha. Sin embargo, a la derecha, podemos ver que el GC solamente presentó mejoría significativa en el grupo con afectación neurológica en el control pos tratamiento, reagrupándose los valores extremos iniciales.

La **masa del VI** normalizada para peso y altura en pacientes con ataxia de la marcha grave aumentó en el estudio de seguimiento, pasando de 77,6 g en el estudio basal a 82,7 g en el control ($p = 0,028$).

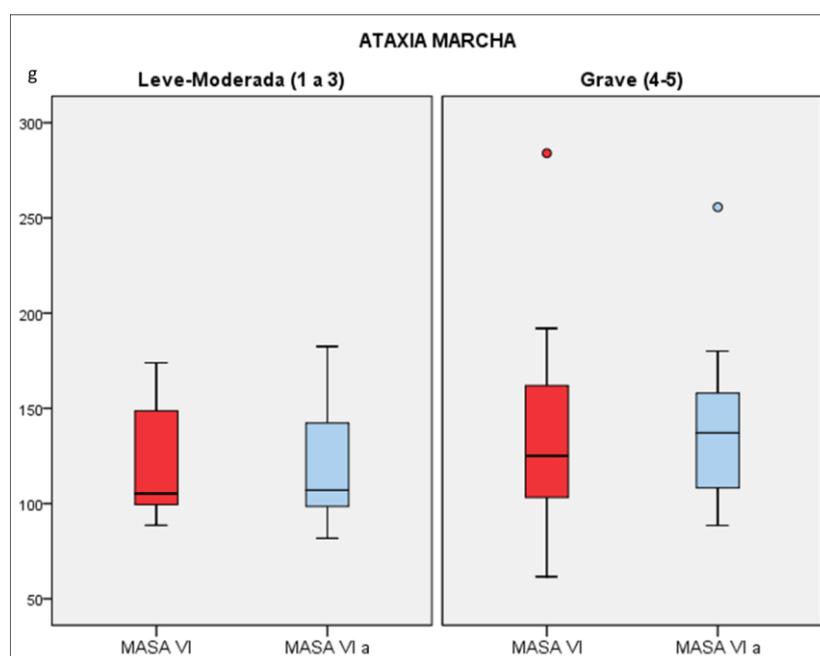


Gráfico 15: Masa VI / ataxia marcha. En esta gráfica podemos observar un aumento de la masa ventricular en el control pos tratamiento de ambos grupos, siendo más llamativo en el de afectación neurológica más grave.

Se observó una disminución del **GSI**, tanto en el grupo de pacientes con ataxia de la marcha leve - moderada (9,8 mm - 9,6 mm) como en el grupo con ataxia grave (12,7 mm - 11,1 mm). El **GPP** disminuyó en ambos grupos, (leve - moderada: 8,6 mm - 7,7 mm y grave: 11,3 mm - 9,1 mm). En ninguno de ellos fueron diferencias estadísticamente significativas.

5.2.6.3. Estudio basal: ataxia de bipedestación - variables cuantitativas cardiacas

En la tabla 13 se resumen los datos obtenidos:

VALORES BASAL	GRUPO ATAXIA BIPEDESTACIÓN	MEDIA	VALOR p
VTD VI (mL / m ²)	Leve-moderada	54,1	p = 0,019
	Grave	44,1	
GSI (mm)	Leve-moderada	9,9	p = 0,009
	Grave	12,9	
GPP (mm)	Leve-moderada	8,6	P = 0,013
	Grave	11,5	

Tabla 13: Asociación de variables cardiacas y ataxia de bipedestación (basal).

En cuanto a la ataxia de bipedestación, se observó una buena asociación entre el **VTD normalizado del VI** y la gravedad de dicha ataxia, siendo la media en los pacientes con afectación grave de 44,1 mL y de 54,1 mL en los pacientes con ataxia leve – moderada (p = 0,019).

El **VTS normalizado del VI** no llegó al rango de significación estadística, pero estuvo próximo ($p = 0,056$), siendo también menor en los pacientes con valores más graves en este tipo de ataxia (16,3 mL vs 18,8 mL).

Los valores normalizados de **VTD y VTS del VD** también fueron menores en el grupo de pacientes con ataxia más grave, aunque no fueron datos estadísticamente significativos ($p = 0,051$ para el VTD y $p = 0,057$ para el VTS).

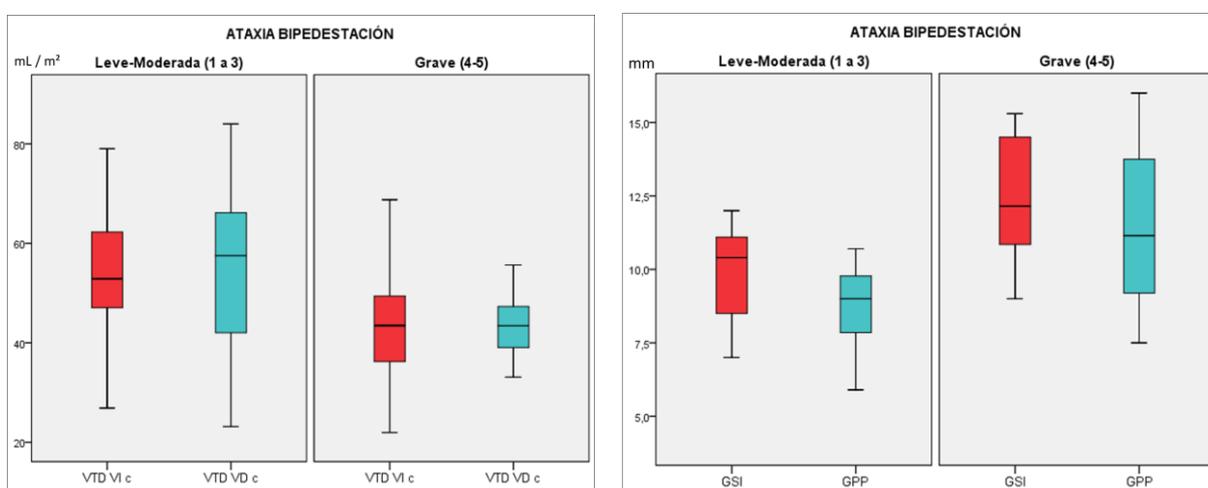


Gráfico 16 y 17: Función y morfología ventricular en ataxia bipedestación. En estas dos gráficas podemos observar un comportamiento similar al grupo de ataxia de la marcha, con valores más altos de función ventricular y de grosor de septo y pared posterior.

Los valores de **GSI**, fueron superiores y estadísticamente significativos en los pacientes con ataxia de bipedestación más grave (12,9 mm). En el grupo con ataxia de bipedestación leve - moderada fueron 8,3 mm, ($p = 0,009$).

Los valores de **GPP del VI**, fueron superiores y estadísticamente significativos en los pacientes con ataxia de bipedestación más grave (11,5 mm) y 7,9 mm en el grupo leve - moderada ($p = 0,013$).

5.2.6.4. Estudio de seguimiento: ataxia de bipedestación - variables cuantitativas cardiacas

VALORES POSTRATAMIENTO	GRUPO ATAXIA BIPEDESTACIÓN	MEDIA	VALOR p
GC VI (l / min)	Leve-moderada	5,6	p = 0,001
	Grave	4,2	
Vol / Lat VI (mL)	Leve-moderada	79,3	p = 0,009
	Grave	58,2	
GC VD (l / min)	Leve-moderada	5,3	p = 0,035
	Grave	4,1	
MASA VI (g / m ²)	Leve-moderada	65,3	P = 0,324
	Grave	83,1	

Tabla 14: Asociación de variables cardiacas y ataxia de bipedestación (seguimiento).

En la RMC de seguimiento se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,001$) en el gasto cardiaco del VI, siendo de 5,6 l en los pacientes con ataxia más leve y de 4,2 l en los con mayor grado de ataxia de bipedestación.

El volumen / latido del VI también mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p = 0,009$). En ambos grupos se registró un aumento de volumen en el estudio de control tras tratamiento, aunque éste fue menor en el grupo con mayor grado de ataxia. En el grupo con ataxia leve - moderada aumentó de 62,3 mL a 79,3 mL y en el grupo con ataxia grave de 47,7 mL a 58,2 mL.

El GC del VD mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0,035$), con aumento respecto al grupo control tanto en la afectación leve-moderada como en la grave. En el grupo leve – moderada el aumento fue mayor con una media de 1,2 l y 0,6 l en la grave.

La masa normalizada para peso y altura del VI en ambos grupos aumentó ligeramente, siendo mayor ese aumento en el grupo con mayor grado de ataxia (78,3 g - 83,1 g) ($p = 0,057$).

Los valores de GSI y de GPP del VI, pese a disminuir en ambos grupos, no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Esta disminución fue más importante en el grosor de la pared posterior de ambos grupos.

5.2.7. Asociación entre variables cardíacas y repetición de tripletes GAA1

Al realizar una correlación no paramétrica (Test de Spearman) entre la variable semi - cuantitativa GAA1 y las variables cardíacas de los estudios de RMC basal y control, obtuvimos una correlación próxima a la significación estadística entre la masa del VI y en número de repeticiones del triplete GAA1, de tal manera que los pacientes con mayor número de repeticiones mostraron mayores valores de masa de VI ($p = 0,06$ en el estudio basal y $p = 0,051$ en estudio control). Este hecho se confirmó al normalizar la masa del VI en el estudio basal ($p = 0,026$; $r = 0,40$; $n = 30$).

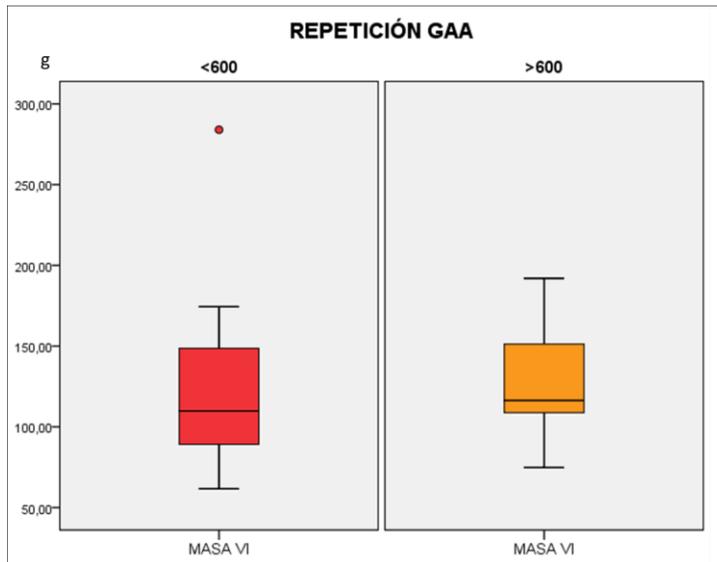


Gráfico 18: Masa del VI y repetición de GAA. A excepción de un valor extremo aislado de la masa del VI, podemos observar que los valores son más elevados en aquellos pacientes con mayor n° de repetición de tripletes.

En cuanto al **GSI**, también se observó una correlación entre ambos parámetros de tal manera que los pacientes con mayor número de tripletes presentaron mayor GSI, tanto en el estudio basal ($p = 0,027$) como en el estudio control ($p = 0,046$).

El **GPP** era significativamente mayor ($p = 0,041$) en el grupo de pacientes con mayor número de repetición de tripletes, valorado en la RMC basal.

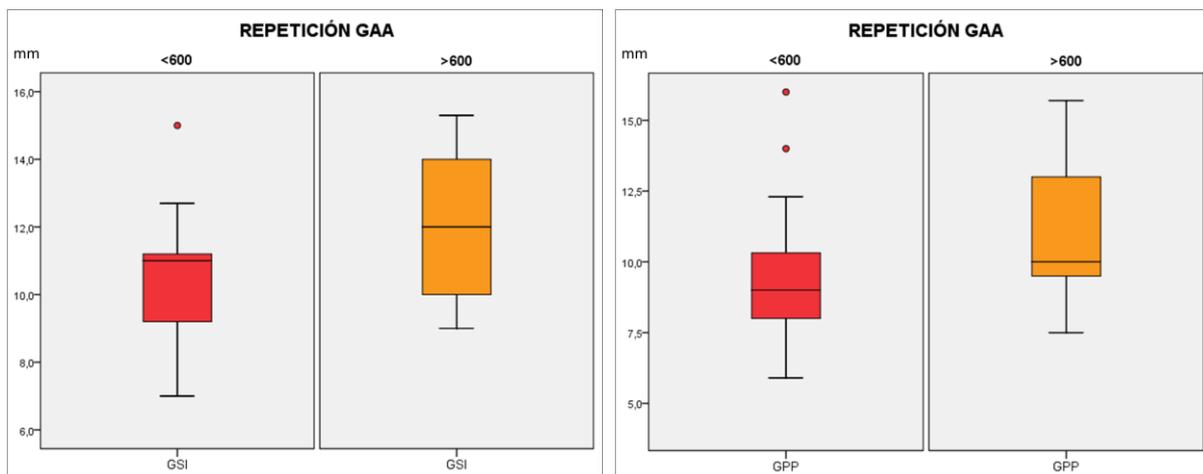


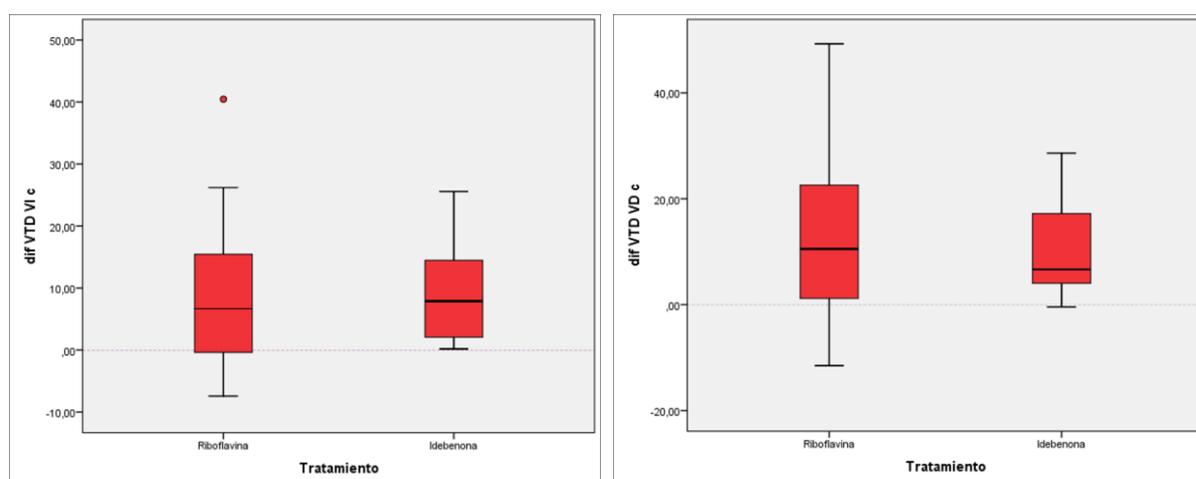
Gráfico 19 y 20: GSI y GPP / GAA. La tendencia es todavía más llamativa en los datos morfológicos de GSI y GPP mayores en aquellos casos con mayor n° de repetición de tripletes.

5.2.8. Asociación entre variables cardiacas y tiempo de evolución de la enfermedad

Para estudiar la asociación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y las variables cardiacas en los pacientes en tratamiento incluidos en el estudio, utilizamos nuevamente un test no paramétrico (Test de Mann - Witney). Con este estudio, pudimos calcular las diferencias entre los valores basales y de los controles pos tratamiento y así pudimos cuantificar con mayor detenimiento los cambios registrados.

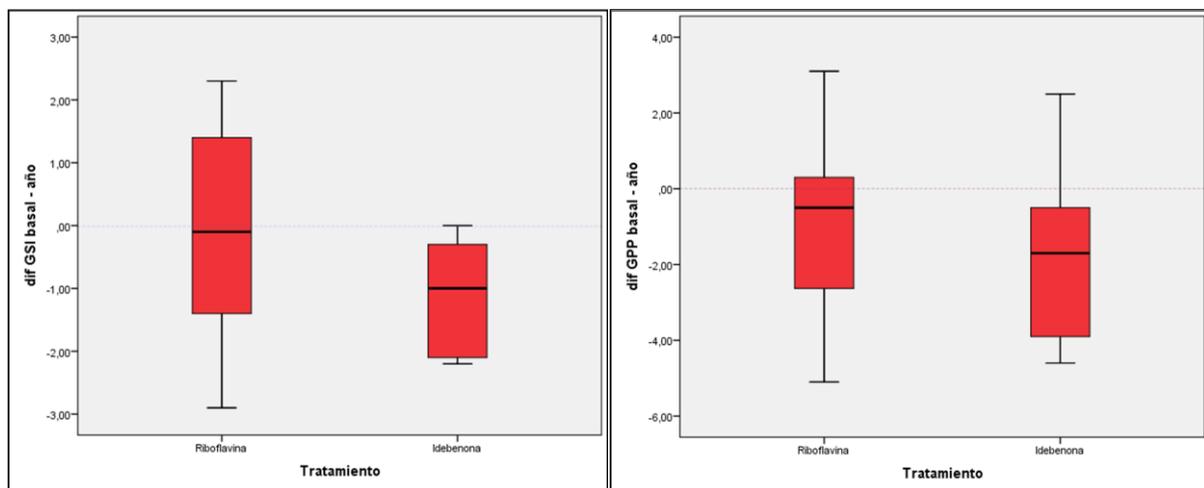
En las variables de función ventricular de ambos ventrículos encontramos diferencias positivas de aumento de los mismos por encima de la línea de 0 (cambio a mejor) en ambos grupos de tratamiento. Aunque, se observó una gran dispersión de los datos en el tratamiento con Riboflavina.

A pesar de que han cambiado a aumento en ambos grupos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos. (Gráficos 21 y 22).



Gráficos 21 y 22: Diferencias de VTD pre y pos tratamiento. Las diferencias en el VTD entre los datos basales y el control pos tratamiento fueron más llamativas en el grupo de tratamiento con Idebenona, estando todos los casos por encima de la línea de 0.

El GSI disminuyó respecto a los valores basales y no sólo eso, sino que después del tratamiento los valores del grupo de Idebenona están todos por debajo de 0. Estos resultados, no obstante, no resultaron estadísticamente significativos por probable falta de potencia estadística en esta muestra tan pequeña. En el grupo de Riboflavina no hubo prácticamente cambios significativos en el GSI y muy pequeña disminución del GPP. El GPP disminuyó en todos.



Gráficos 23 y 24: Diferencias de GSI y GPP pre y pos tratamiento. Disminución global de los valores de GSI y GPP, de nuevo mucho más llamativo en el grupo de Idebenona.

Sin embargo, cuando relacionamos el verdadero tiempo de evolución global de la enfermedad (edad de los pacientes menos edad de inicio de los síntomas), con el test de correlación de Spearman en general, observamos una moderada correlación negativa con los parámetros de función ventricular del VI y del VD. Excepto en el **VTS del VI** en el estudio control ($p = 0,01$; $r = 0,542$).

Encontramos una moderada correlación negativa con el **Volumen / Latido del VI** basal ($p = 0,005$; $r = -0,550$) y en el estudio control ($p = 0,010$; $r = -$

0,550). La **FE** en el estudio control mostró una moderada correlación negativa en rango de significación con el tiempo de evolución ($p = 0,001$; $r = -0,652$). El **GPP** mostró una correlación positiva con el tiempo de evolución, en moderado rango de significación ($p = 0,001$; $r = 0,626$).

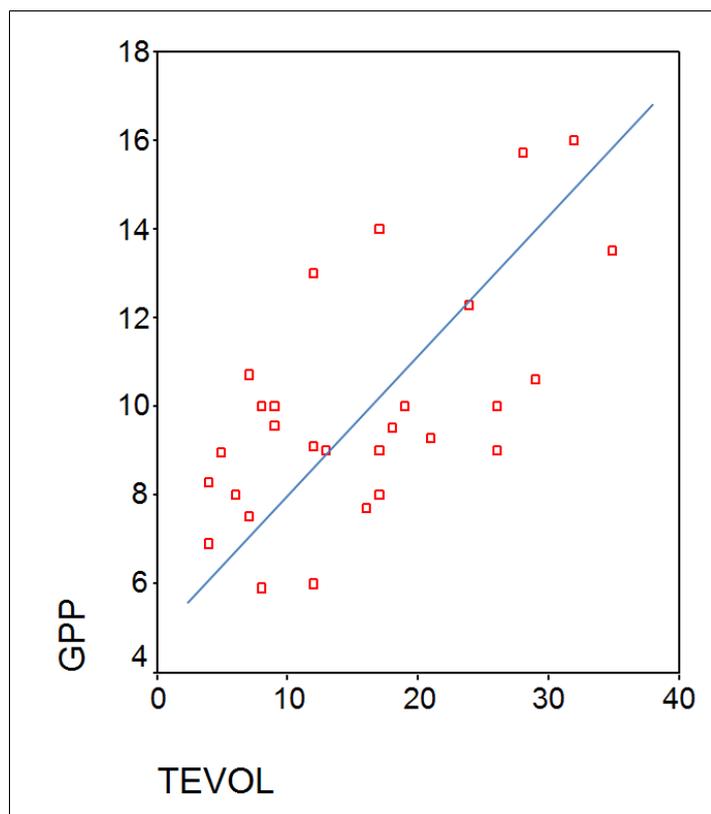


Gráfico 25: Correlación positiva entre el GPP y el tiempo de evolución de la enfermedad.

En cuanto a los parámetros de VD, tanto el **VTD** normalizado basal ($p = 0,046$; $r = -0,380$) como el **Volumen / Latido** basal (Vol / Lat: $p = 0,043$; $r = -0,384$) y control ($p = 0,041$; $r = -0,449$) mostraron una leve correlación negativa con el tiempo de evolución, estando tres de ellos en rango de significación estadística.

6. DISCUSIÓN

Capítulo 6

Discusión

En este trabajo hemos llevado a cabo la realización de un estudio transversal basal y longitudinal de control en el seguimiento de la función y morfología cardíaca mediante RMC de pacientes con AF. Aunque la AF es una enfermedad sistémica con alteración mitocondrial que afecta a múltiples órganos y sistemas, el impacto es mucho mayor en la función del sistema nervioso y del corazón. La afectación cardíaca es un hallazgo común en estos pacientes y se caracteriza por un engrosamiento del espesor de la pared ventricular, por una cavidad ventricular normal o disminuida y generalmente con una función sistólica ventricular conservada. Aunque la hipertrofia ventricular es variable, ésta suele ser concéntrica y simétrica. Sin embargo, durante la evolución de la enfermedad, se produce un aumento del diámetro ventricular y un adelgazamiento de la pared del ventrículo y de la función sistólica, sobre todo, en aquellos pacientes que previamente tenían hipertrofia. Este proceso de remodelado ventricular puede conducir al fallo cardíaco y a la muerte del paciente.¹²⁸ En algunas series, se ha calculado que la insuficiencia cardíaca debida a la miocardiopatía (MC) en la AF es la causa de muerte primaria hasta en un 60 % de los pacientes, principalmente entre la tercera y la quinta décadas de la vida, manteniendo el corazón una función sistólica conservada hasta poco antes de la muerte.¹²⁹

La RMC es una técnica no invasiva que permite evaluar la estructura cardíaca, la función y las características tisulares (RTM) sin errores de cálculo y con gran resolución de imagen.¹³⁰

En nuestra opinión, lo más original de este trabajo es la realización de un seguimiento cardiológico mediante RMC a pacientes con AF.

Aunque durante la realización de este estudio han aparecido algunos trabajos de RMC sobre la AF^{78,131,132}, en ninguno de ellos se hizo un seguimiento evolutivo mediante RMC de la afectación cardiológica de estos pacientes, ni tampoco se estudió la influencia del tratamiento sobre ellos.

Solo hemos encontrado dos estudios longitudinales sobre la evolución cardíaca en la Ataxia de Friedreich por RMC^{66,133}, uno con ecografía y RMC¹³⁴ y el de Pousset con ECG y ecocardiografía¹³⁵, encontrando en todos ellos la progresión del VI desde miocardiopatía hipertrófica a dilatada. El resto de los estudios realizaron un corte transversal en un momento de la enfermedad sin describir la progresión a lo largo del tiempo.

6.1. Estudio basal

Al hacer una valoración de los datos basales de una muestra de pacientes diagnosticados de AF, ésta debe de ser lo más exhaustiva posible para que determine las características de partida de dicha muestra, ya que posteriormente vamos a trabajar con una información prospectiva y una de

las hipótesis de nuestro trabajo pasa por intentar decir que en su evolución algo de estos dos grupos (basal y seguimiento) fue diferente.

Una primera pregunta que tuvimos que hacernos durante el desarrollo de este trabajo fue si realmente ¿ambos grupos de pacientes con distinto tratamiento eran diferentes? y si ¿también eran diferentes al principio?

Lo lógico es que si partíamos de dos grupos divergentes desde el inicio, las posibles diferencias que encontrásemos al final no serían atribuibles al efecto del tratamiento administrado en uno y otro grupo. Por otro lado, la propia indicación de un fármaco a un grupo u otro, ¿vino determinada por la evolución clínica y ya existían diferencias cuando se les administró Riboflavina o Idebenona? o ¿los hallazgos clínicos no influyeron en la administración de uno u otro fármaco?

Debemos de matizar que nuestro trabajo es un estudio observacional en el que le hemos administrado tratamiento a unos pacientes. Al no tratarse de un ensayo clínico aleatorizado, el tratamiento se administró en función del criterio médico y de la disponibilidad terapéutica para esta enfermedad en ese lugar y momento temporal. Esto puede suponer que los que tomaban un medicamento estaban más graves que los otros y la evolución también fue peor. Si esto fuese así, estos resultados no serían comparables.

En nuestro caso, no encontramos diferencias en los datos basales. Para demostrar que la selección de los pacientes y el grupo de tratamiento fue aleatoria hicimos un análisis específico para cada variable con test no paramétricos (U de Mann - Witney), intentando conseguir un análisis de lo que esperaríamos (al ser una enfermedad crónica, lo esperable es obtener

una ligera mejoría o no empeoramiento en tan poco tiempo), para no tener que dar una auto explicación de lo que encontremos al final.

En otros trabajos como el de Lisa Friedman et al.,¹³⁶ se han discutido posibles errores en los resultados debidos a la selección de los pacientes. De todas formas, es poco probable que los errores de selección afecten de forma significativa a la interpretación de los resultados. Es más probable que los posibles sesgos sean debidos a la dificultad y baja sensibilidad de testar los posibles cambios que indiquen progresión a lo largo de cortos periodos de tiempo (uno o dos años). Para asegurar que no se trata de un error de selección en los pacientes que hicieron control, se hicieron comparaciones clínicas y demográficas de las cohortes longitudinal y transversal. Los dos grupos eran similares, sugiriendo que los tamaños de la muestra más pequeños serían adecuados para realizar otros ensayos clínicos de larga duración.¹³⁶

6.1.1. Hallazgos cardiacos relevantes encontrados en situación basal

6.1.1.1. Función ventricular

En otros estudios como el de Cano et al¹²⁶, se encontró que a pesar de que la función diastólica está afectada por la hipertrofia ventricular y la fibrosis intersticial, no se detectaba alteración de la función cardiaca. Este dato, según los autores, podría deberse a un error de medición de la FE mediante ecocardiografía, encontrándose en rangos bajos de la normalidad. Debido a las limitaciones para realizar actividad física que presentan estos pacientes, es muy difícil cuantificar la progresión de la miocardiopatía (MC) hacia fallo

cardiaco en base a su calidad de vida o test de esfuerzo habitual realizados en pacientes sanos. ¹²⁹. En este sentido, la RMC se convierte en una herramienta muy útil y más fiable que la ecocardiografía para controlar la evolución de la enfermedad.

6.1.1.2. Masa cardiaca

Desde la descripción de la enfermedad en 1863 ¹ se sabe que existe una afectación cardiaca en estos pacientes y desde hace ya bastantes años se tienen datos de que es fundamentalmente de tipo hipertrófico, pudiendo transformarse en los estadios terminales en miocardiopatía dilatada. ^{72,137}.

Valorando los datos obtenidos en nuestro trabajo de masa cardiaca mediante RMC y normalizando dicha masa con la superficie corporal para hombres y mujeres según el rango de edad, y teniendo como referencia los datos obtenidos para sexo y edad por A.M. Maceira et al., ^{117,124}, globalmente podemos decir que, nuestros pacientes presentaron unos valores medios de masa cardiaca superiores a los de la población normal.

De los 30 pacientes incluidos en el estudio, más de la mitad (16 casos, 53,3 %) tuvieron valores medios de masa cardiaca en el estudio basal superiores a la media (126,6 g), estando 6 (20 %) en rango de hipertrofia, (intervalo de confianza del 95 %).

Cuando en el estudio basal normalizamos los valores de masa cardiaca obtenidos por RMC con respecto al IMC, de nuevo obtuvimos que 16 pacientes estaban por encima de su rango normal para sexo y edad, y 3 de ellos (10 %) en rango de hipertrofia.

6.1.1.3. Grosor de septo interventricular (GSI)

En cuanto al GSI y, teniendo como referencia los datos obtenidos por Dawson et al ¹²² para sujetos sanos mediante secuencias eje corto SSFP (*single shot free precession*) en los segmentos 8 y 9, podemos decir que en nuestro estudio basal, 9 de nuestros pacientes estaban en rango normal (30 %), es decir, igual o menor al valor medio establecido por el autor. Sin embargo, el 70% de nuestros pacientes presentaba un GSI por encima de la media. Al considerar como referencia el límite superior de GSI establecido por Dawson, observamos que 15 pacientes estaban en rango normal (50%) y otros 15 (50%) en rango de hipertrofia.

6.1.1.4. Grosor de la pared posterior (GPP)

En cuanto a la valoración del GPP (segmento 10), hemos observado algo similar al GSI, aunque más llamativo. Así, cuando teníamos como referencia el valor normal máximo, 10 pacientes (33,3 %) estaban en rango normal mientras que 20 (66,7 %) se encontraban en rango de hipertrofia. Sin embargo, teniendo como referencia los valores de hipertrofia, 23 pacientes (76,7 %) estaban por debajo de ese valor y 7 (23,3 %) por encima.

Estos tres datos morfológicos cardíacos son acordes. Es decir, que los datos basales obtenidos de masa, GSI y GPP de la población de pacientes con AF incluida en nuestro estudio y codificados respecto a valores normales (pacientes sanos) de género, edad y superficie corporal establecidos en la

literatura, se sitúa en un elevado porcentaje en el umbral superior del rango de normalidad, y que sólo el 20 - 50 % entraría en rango de hipertrofia. ¹²⁴.

El intervalo de confianza de la estimación de esos valores incluye un límite superior y otro inferior que son el valor del error estándar (media \pm error estándar). Cuando ponemos un intervalo de confianza, el valor medio para un estrato de edad determinado tiene un intervalo de confianza que va del valor más pequeño al más alto, con mayor población central (frecuencia de casos normales) y la mayoría de casos es central. Pero cuando cogemos los valores altos o bajos situados en los extremos, ahí hay valores extremos, con poco número de casos.

Aplicado a nuestro resultado podría pensarse que el intervalo de confianza de nuestra población basal no coincidía con el de la población sana y que nuestro punto de corte sería más alto. Para calcular el punto de corte tendríamos que poner la distribución de los valores patológicos y probar con diferentes puntos de corte hasta encontrar uno que fuese el que mejor definiera a nuestros pacientes y eso sería una comparación de nuestra población con esa población de referencia. La escasa población basal con que contamos en nuestro trabajo dificulta estos cálculos y además va a resultar un hándicap a lo largo de todo el estudio.

Sin embargo, nuestros resultados coinciden con la mayoría de los estudios que hemos encontrado en la literatura con carácter transversal y señalan que los pacientes con esta enfermedad (AF) tienen valores de masa cardiaca y de grosor miocárdico por encima de la media para una población normal en el mismo rango de edad y sexo. Peverill et al., ¹³⁸, además indican que estos pacientes con un aumento relativo del grosor de pared ventricular,

aunque dentro de rangos normales, tendrían cierto grado de MC relacionada con la AF.

El hecho de que la hipertrofia miocárdica en la AF no sea concéntrica podría reducir la reproducibilidad de las mediciones por ecografía, por lo que la RMC es más precisa, ya que traza los márgenes completos en todos los segmentos ventriculares. En nuestro trabajo, el GSI medio fue de 11,7 mm, mientras que el GPP fue de 10 mm, lo que indica que efectivamente hay una ligera diferencia que podría explicarse por esa hipertrofia asimétrica.

Según Regner et al ⁶⁹, alrededor del 40 % de los pacientes con AF de su trabajo mostraron remodelado concéntrico, 35 % hipertrofia concéntrica y únicamente un 5 % exhibió una hipertrofia excéntrica. Tanto es así que la RMC es más precisa en las mediciones de la hipertrofia miocárdica que la ecocardiografía y, por tanto, el curso natural de la evolución de la masa miocárdica debe de analizarse en estudios prospectivos que valoren la hipertrofia mediante RMC. La MC hipertrófica está presente solamente en una minoría de los pacientes adultos con AF. ⁷⁸.

De forma comparativa, aunque las metabopatías son la causa de sólo una minoría de las MC, también su diagnóstico puede tener implicaciones pronósticas y terapéuticas. Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo genética y clínicamente que dan lugar a la disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial, responsable de la generación de la mayor parte de energía celular. La afectación cardiaca es el hallazgo más frecuente en estas enfermedades, debido a que el músculo cardiaco es uno de los tejidos con mayor número de mitocondrias y mayor demanda energética del

organismo. La MC hipertrófica es la forma más frecuente de presentación en las MC mitocondriales; sin embargo, también se puede presentar como dilatada, restrictiva, no compactada e histiocítica. La MC hipertrófica obstructiva es muy rara y, al igual que en la AF, la MC hipertrófica desarrolla disfunción sistólica y posteriormente descompensación y dilatación del VI. ¹³⁹.

6.1.1.5. Realce tardío miocárdico (RTM)

Hemos encontrado muchos trabajos que estudian el RTM mediante RMC y su relación con la miocardiopatía hipertrófica (MCH) de cualquier etiología. En todos o en la mayoría de ellos existe una importante prevalencia de RTM por RMC. Aunque la fibrosis miocárdica no se observa necesariamente en todos los pacientes con los ventrículos más hipertrofiados, cuando está presente existe una correlación directa entre la cantidad de fibrosis miocárdica y el grado de hipertrofia. Las áreas de RTM reflejan la presencia de abundante tejido conectivo, focos de necrosis o una combinación de ambos. ¹⁴⁰. La presencia de RTM en la MCH tiende a ser más prevalente entre los casos familiares, así como entre los pacientes con un perfil de riesgo potencialmente más alto. ¹⁴¹.

También el aumento del grosor de la pared ventricular máximo y la taquicardia ventricular no sostenida se asocian con el RTM, existiendo asociación entre RTM y factores de riesgo de muerte súbita, el estatus funcional y los niveles de NT-proBNP. ¹⁴². Independientemente de su etiología, su presencia depende de la severidad de la MCH y del remodelado

ventricular y cuando se encuentra, la RMC es una herramienta muy útil para la estratificación de riesgos. ¹⁴³. Aunque el RTM no se asocia necesariamente a gravedad de los síntomas, sí que debe de considerarse un factor pronóstico de gravedad y de muerte súbita en los pacientes con MCH. ¹⁴⁴.

En nuestro trabajo, solamente encontramos tres casos con presencia de RTM y dos de ellos tenían la FE más baja de toda la serie. También coincidió con asimetría en el GSI, siendo mayor en la región anterior, así como la presencia de formaciones seudonodulares o abultamientos en la superficie del septo que les daba un aspecto irregular y mayor trabeculación en el VD.

Todas estas características no se encuentran en las MCH secundarias a hipertensión arterial sistémica. ¹⁴⁵. En cuanto al RTM en pacientes con AF, Weidemann F., et al ¹³⁴, consideraban su presencia como un dato de gravedad y de mal pronóstico de la progresión de la MC.

Sin embargo, en los pacientes con AF, la fibrosis y la alteración de la reserva de perfusión miocárdica ocurren en ausencia de hipertrofia y mucho antes de que aparezca la clínica de insuficiencia cardíaca. Con el fin de intentar identificar de forma precoz el depósito de hierro intramitocondrial, la alteración de la función diastólica o la caracterización tisular en busca de datos preclínicos cardiológicos, se han empleado otras técnicas diagnósticas basadas en RMC. Así, Raman SV., et al ¹⁴⁶, intentaron detectar el depósito de hierro mediante secuencias T2* en pacientes con AF, no consiguiendo encontrar diferencias entre la señal T2* respecto a los controles sanos. Teniendo en cuenta que las alteraciones metabólicas ocurren conjuntamente

con la disminución de la reserva de perfusión subendocárdica y la fibrosis, incluso en ausencia de hipertrofia y disfunción contráctil, su detección precoz facilitaría el inicio de posibles tratamientos antes de la aparición de síntomas cardiacos. Otros autores como Nouredin RA., et al ¹⁴⁷, intentaron estudiar la función diastólica ventricular mediante RMC. Las curvas de volumen – tiempo pueden proporcionar una valoración bastante buena de la función diastólica global, estimando la tasa de llenado. También se pueden estimar las velocidades de llenado (llenado precoz, *E*, y llenado auricular *A*) y las del flujo venoso pulmonar (velocidades de flujo sistólico *S* y diastólico *D*) mediante secuencias de contraste de fase (*PC - Flow*). Estos datos son reproducibles y bastante precisos y, además, permiten calcular gradientes utilizando la formula abreviada de Bernouilli. Finalmente se puede medir la velocidad de movimiento cardiaco con secuencias *PC - Flow*, medir directamente la relajación mediante técnicas de *strain rate* y las secuencias de *Tagging* tisular. En cuanto a la cuantificación de la fibrosis miocárdica, estos autores utilizaron secuencias más sensibles como el *T1 Mapping* sin y con Gadolinio y la espectroscopía y, para valorar la reserva microvascular, las técnicas de estrés – RMC. Estos estudios apuntan a que la alteración microvascular precede y predispone al desarrollo de fibrosis miocárdica y que cuando se detectan estas alteraciones de perfusión podrían ser un marcador de riesgo precoz y un posible punto de inicio de tratamiento. Sin embargo, estas últimas técnicas todavía no se utilizan en la práctica diaria en los pacientes con AF, aunque podrían ser un método prometedor para explorar la interrelación entre las alteraciones tisulares, morfológicas y funcionales en la MCH en la AF.

En el trabajo de Dumont CA., et al ¹³⁰, también coincidían en que la extensión del realce tardío por RMC se correlacionaba inversamente con la FE y se asociaba con dilatación ventricular progresiva, pudiendo igualarse con los marcadores clínicos de muerte súbita. Pero estos autores, además introdujeron otro dato añadido en relación a las alteraciones electrocardiográficas, ya que, a veces, son la única manifestación inicial de la MC hipertrófica. También señalaban que la mayoría de los pacientes con hipertrofia del VD en RMC, no presentaban criterios electrocardiográficos de hipertrofia de VD. La explicación era porque las fuerzas eléctricas del VI, también patológico, al ser mucho mayores, ocultaban las del VD hipertrófico. Además, encontraron una asociación entre las alteraciones de conducción y mayor expresión genética de la AF y presencia, en la mayoría de ellas, de fibrosis septal. Y más concretamente, al hablar de la inversión de la onda T del ECG, pronosticaban que la profundidad de la onda T negativa estaba directamente relacionada con la presencia de hipertrofia distal asimétrica en el septo y RTM apical. ¹³⁰.

6.1.1.6. ECG

Aunque en nuestro trabajo no hemos profundizado sobre la relación del ECG con los hallazgos de RMC, el hecho de que sólo 17 de los 30 pacientes (56,6 %) tuviera un ECG normal debería de hacernos incidir sobre este hecho. De todas las alteraciones electrocardiográficas, 7 de nuestros pacientes mostraron ondas T negativas, y tan solo dos tenían hipertrofia miocárdica con disfunción ventricular en el estudio basal.

Los pacientes con AF pueden experimentar dolor precordial o síntomas de disminución de la reserva coronaria en ausencia de coronariopatía epicárdica, probablemente debida a enfermedad microvascular, fibrosis cardíaca y a la propia hipertrofia ventricular. Las alteraciones del ECG como las ondas T negativas o las arritmias son frecuentes y contribuyen a la mortalidad.¹²⁹

ECG – SEXO. Aunque en nuestra muestra, las diferencias de sexo entre los dos grupos de tratamiento, no fueron estadísticamente significativas, en el estudio basal, partimos de una población con predominio de mujeres (18 M / 12 H). Los tres pacientes que no tenían ritmo sinusal fueron varones. Sin embargo, los casos que presentaban ondas T negativas fueron predominantemente mujeres (6 M y 1 H).

En contra de estos datos, Schadt KA., et al⁶⁵, encontraron que globalmente la cohorte de pacientes con AF de su población de estudio era predominantemente masculina, al igual que la que presentaba alteraciones en el ECG, y que las mujeres tenían mayor probabilidad de tener un ECG normal. También encontraron asociaciones del ECG con marcadores específicos de severidad de la enfermedad como que el ECG normal se acompañaba de repeticiones de tripletes GAA cortos y no se asociaba con la edad. Y, por tanto, el ECG normal es marcador de menor severidad bioquímica de la enfermedad y es un evento relativamente estático.

En cuanto a los **SÍNTOMAS CARDIACOS**, al realizar una tabla 2 x 2 (test de Fischer), ésta nos indicó que había peor sintomatología en el estudio basal, de hasta el doble, en el grupo de Idebenona comparado con el grupo de

Riboflavina, aunque no fue estadísticamente significativo, probablemente porque se calculó sobre muy pocos casos. Aunque las diferencias del ECG eran muy pequeñas, también había más alteraciones en el grupo de Idebenona. En el ritmo sinusal, no hubo diferencias pero en general, en los pacientes del grupo de Idebenona el ECG era más patológico. La inversión de la onda T también fue más frecuente, probablemente asociada a la hipertrofia miocárdica. Sistemáticamente, todos los marcadores de patología cardiaca estaban a favor del grupo de Idebenona y eso era realmente lo más significativo en nuestra muestra.

Teniendo en cuenta la gran variabilidad de datos morfológicos encontrados en nuestra población de estudio, quizás sería interesante redirigir el enfoque de este trabajo para poder cuantificar mejor la progresión de la MC. En este sentido, en el estudio multicéntrico MICONOS se clasifica la gravedad de la MC en 4 grandes grupos: normal (I), media (II), intermedia (III) y severa (IV).

132,134,148.

Si nos vamos a nuestra población de estudio (Tabla 15 y 16):

Datos Clínica		n	Número orden paciente																		
Ondas T negativas		7	2		5						14			17			24		26		30
GSI		11	2			7					15		17	20		24	25	26	27	29	30
MASA VI (normalizada)		7	2			7				14					22	24	25				30
RTM		3	2	4		7															
FEVI <55%		6	2		5	7	8		13			16									
AÑOS EVOL	Edad de inicio (<11a)	9				6	7		12	14				20			25		27		30
	Años		24	8	12	28	35	26	12	4	9	19	17	21	32	16	7	12	9	17	7

Tabla 15: Relación de factores de riesgo y clasificación de MC.

De los 30 pacientes incluidos en el estudio basal, 19 pacientes presentaban un GSI normal, por tanto, se considera que no presentaban MC al inicio del estudio (grupo I, **no MC** = 63,3 %).

	GSI	ONDAS T	GSI	MASA	FE	RTM
NORMAL	19					
PATOLÓGICO		7	11		6	
		5		7	3	
MC	NO MC (I)	MC MEDIA (II)	MC INTERMEDIA (III)		MC SEVERA (IV)	

Tabla 16: Clasificación por grupos de Miocardiopatía. ^{132,134,148.}

De los 7 pacientes que presentaban ondas T negativas, todos ellos estaban asociados a otros datos de MC (grupo II, **MC media**). Los 11 pacientes que tenían aumento del GSI en rango patológico, 5 presentaban onda T negativa en el ECG, por tanto MC media. 7 pacientes tenían **MC intermedia** con valores de masa miocárdica normalizada en rango de hipertrofia (grupo III). 6 pacientes tenían disminución de la FE <55 % (grupo IV, **MC severa**). Sólo 3 pacientes presentaron una MC severa con hipertrofia y RTM (grupo IV), aunque de éstos sólo 2 tenían realce patológico y datos de hipertrofia que podrían incluirse en **estadio final** de la MC. Uno con hipertrofia muy severa y realce tardío difuso y otro con MC dilatada y realce tardío lineal – transmural. Solamente en estos dos casos el tiempo de evolución era de 24 y 35 años respectivamente. En el resto de los pacientes el tiempo de evolución fue muy variado sin un orden definido.

6.1.2. Hallazgos cardiacos y genética

El término de AF atípica puede ser útil en la práctica clínica diaria, ya que este término refleja la ausencia de criterios diagnósticos clave o primarios. Se han descrito dos fenotipos de AF (LOFA / VILOFA y FARR) que comparten el denominador común de una expansión corta del GAA1. ¹⁴⁹. El desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio – como medir los niveles de Frataxina (FXN) por inmunoensayo de flujo lateral y niveles de cuantificación del gen de la FXN mediante pruebas de amplificación dependiente de múltiples ligandos – está ampliando el espectro de fenotipos clínicos de la AF.

Desde que en 1996 se determinaron las causas genéticas de la AF, dando un diagnóstico preciso y permitiendo identificar los casos típicos y atípicos, son relativamente escasas las series largas que registren la historia natural de la enfermedad con estudios sistemáticos y con escalas de cuantificación de los hallazgos clínicos. Actualmente hay dos estudios multicéntricos prospectivos en marcha en Europa (*European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies*, EFACTS; www.e-facts.eu) y en Norte América y Australia (*Collaborative Clinical Research Network in Friedreich's Ataxia*, CCRN-FA; www.curefa.org/network.html). Aunque estos estudios aportarán, sin duda, una nueva visión en el conocimiento de esta enfermedad, su clínica de presentación y de progresión, la descripción clínica original de la AF de hace 150 años sigue siendo fundamentalmente verdad. ¹⁴⁹.

En concordancia con el artículo de Rajagopalan B., et al. ¹³¹, con los valores obtenidos en nuestro estudio podemos establecer que parece existir una correlación próxima a la significación estadística entre la **masa del VI** y el

número de repeticiones del triplete GAA1, de tal manera que los pacientes con mayor número de repeticiones parecen tener mayores valores de masa de VI, tanto en el estudio basal como en el estudio control pos tratamiento. De hecho, esto se hizo especialmente significativo cuando normalizamos la masa del VI en el estudio basal, sin influencia de ningún tratamiento.

En este sentido nuestros hallazgos sobre el **GSI** y la **masa**, tanto global como normalizada, coincidían tanto con lo descrito en los estudios de Dutka D., e Isnard R., ^{67,128}, (correlación sin llegar al rango de significación) como con lo descrito por Bit-Avragim et al ¹⁵⁰, apreciando en éste último sólo correlación en rango de significación con la masa y el GPP.

En cuanto al **GSI**, también observamos correlación entre ambos parámetros, de tal manera que los pacientes con mayor número de tripletes presentaron también mayor grosor de septo, tanto en el estudio basal como en el estudio control.

En cuanto al **GPP** también vimos que era mayor y estadísticamente significativo en el grupo de pacientes con mayor número de repetición de tripletes, especialmente en el estudio de RMC basal. Sin embargo, estos datos no concuerdan con los hallazgos de Weidemann F., et al ¹³², en donde no encontraban una clara relación entre la repetición de tripletes y la severidad de la MC.

Peverill RE., et al ¹³⁸ opinaban que la longitud de repetición del triplete GAA1 en el gen de la FXN es un predictor de la edad de inicio de los síntomas y también de la afectación cardíaca y que quizás sea el predictor más fuerte de muerte precoz. Por eso es importante tener en consideración la relación que

hemos encontrado entre la longitud de la repetición de este triplete y los datos cardiológicos. Payne RM., et al ¹²⁹, también encontraron una relación directa entre el número de repetición de tripletes y el inicio y severidad de los síntomas clínicos. Con repeticiones de 600 - 1200 tripletes se asociaba mayor severidad de la MC.

Pandolfo M., et al ¹⁵¹, indicaban que el tamaño de las expansiones en la expresión genética, influía en la severidad del fenotipo y que existía una correlación directa firmemente establecida entre el tamaño de las repeticiones del triplete GAA1 y la edad de inicio más precoz de la AF, edad de inicio de utilización de la silla de ruedas, más rápida progresión de la enfermedad, de la CM y de la presencia de manifestaciones no universales como la diabetes, atrofia del nervio óptico y pérdida de audición, que indicaban una degeneración mucho más amplia. Meyer C., et al ⁷⁸, también encontraron mayor hipertrofia del GSI en pacientes con más de 500 repeticiones de tripletes GAA, aunque no obtuvieron significado estadístico, probablemente justificado por posibles sesgos de selección de pacientes. También, encontraron mayor GSI y masa miocárdica en varones que en mujeres, con diferencias estadísticamente significativas.

6.1.3. Hallazgos cardiacos y clínica neurológica

Tomando como referencia la escala de afectación neurológica ICARS (*International coordinated ataxia ratings scale*) ¹²⁵⁻¹²⁷ y centrándonos en los dos aspectos que más caracterizan desde el punto de vista neurológico a esta enfermedad, intentamos establecer un paralelismo entre el grado de ataxia

de la marcha y ataxia en bipedestación con el grado de afectación cardiaca de estos pacientes.

En el estudio basal encontramos que existía una buena asociación entre el **VTD del VI** normalizado, GSI y GPP y la gravedad de ataxia (de la marcha y bipedestación), apreciando que en los pacientes con afectación grave, el VTD del VI fue menor que en los pacientes con ataxia leve - moderada. El **GSI** medio y el **GPP** fueron mayores en los pacientes con ataxia grave. Los valores normalizados de **VTD y VTS del VD** también fueron menores en el grupo de pacientes con ataxia de bipedestación más grave.

En el trabajo de Weidemann F., et al ¹³², a pesar de describir una clara tendencia para una gran proporción de pacientes en edades más tempranas para presentar miocardiopatía intermedia y severa, no encontraron una clara relación entre los grupos de ICARS y los de MC, concluyendo que el sistema ICARS no era un buen predictor de severidad para la afectación cardiaca en AF. ¹⁵². Posiblemente la agrupación de los 5 grados de afectación ICARS en sólo dos grupos (leve - moderada y severa) que nosotros hemos realizado, haya permitido, en nuestro caso, hacer una comparación no paramétrica (de medias) y dar más potencia estadística a los resultados.

6.2. Estudios de seguimiento pos tratamiento

Según Pandolfo M., en el año 2009 ¹⁵³, aseguraba que los progresos realizados con los diferentes estudios realizados hasta esa fecha

proporcionaron un panorama mucho mejor definido de los hallazgos clínicos de la AF, pudiendo determinar mediante diferentes técnicas diagnósticas la severidad y progresión de la enfermedad así como, la alteración funcional resultante. Los diferentes tratamientos existentes en esa fecha, aunque eran prometedores, todavía no fueron capaces de detener completamente la evolución de la enfermedad y mucho menos restaurar la función perdida.

Hay un hecho común con todos los trabajos sobre AF, en que los pequeños cambios funcionales preceden al desarrollo de anomalías morfológicas.¹⁴⁸

En este apartado se pretendió ver cuánto cambiaron los valores estudiados dentro de cada individuo, haciendo a cada persona control de sí mismo. Cada paciente ha llegado a un punto que va a depender de dónde partía inicialmente. La idea era que quizás no sea lo mismo empeorar 5 unidades estando muy mal, que empeorar 5 unidades estando muy bien. Por tanto, teníamos dos interpretaciones posibles:

- valorar el resultado al que llegaba individualmente cada paciente
- valorar lo que habían cambiado y si ese cambio entre el antes y el después era significativo.

Con este fin pudimos crear una variable que fuera la diferencia entre los valores de antes y después; para unos habría mejorado un poco, para otros habría empeorado un poco. Pero globalmente, esa nueva variable de las diferencias estaría en una medida alrededor de 0 y la media de esas diferencias sería 0.

6.2.1. Función ventricular y Morfología cardiaca en el seguimiento

6.2.1.1. Función ventricular en el seguimiento

De todos los parámetros estudiados de función ventricular, al comparar datos basales y de seguimiento, sólo la **FEVD** fue estadísticamente significativa ($p = 0,045$) en un primer análisis.

Únicamente, se pudo encontrar cambios estadísticamente significativos en todos los parámetros (VTD VI, Vol / latido, GPP, VTD VD.....) con los test pareados y todos ellos compartían buena parte de su evolución.

Globalmente, todas las medidas que habían cambiado se comportaban igual en el grupo de Riboflavina y en el de Idebenona. Teniendo en cuenta que el grupo de Idebenona era más pequeño, era más difícil mantener la significación estadística y podíamos quedarnos sin potencia. Una vez más, había que mirar la magnitud.

La expectativa era enlentecer la progresión y, por tanto, cualquier mejoría temporal de cualquier parámetro para nosotros era ya un éxito.

Todos los parámetros de función ventricular aumentaron ligeramente en el seguimiento.

En la Tabla 17 se resumen los valores medios de la evolución de la función ventricular y de la morfología cardiaca, indicando los cambios registrados en relación a incremento o a disminución de los mismos.

	VALORES	TRATAMIENTO		BASAL (media)	Seguimiento (media)	CAMBIO
F U N C I O N V E N T R I C U L A R	VTD (ml / m ²)	R	VD	49,4	63,9	↑
			VI	50,7	61,9	↑
		I	VD	50,9	59,4	↑
			VI	46	53	↑
	VTS (ml / m ²)	R	VD	20,6	27	↑
			VI	19,7	23,4	↑
		I	VD	19,3	19,4	—
			VI	11,8	12,3	↑
	Vol / Lat (mL/ m ²)	R	VD	54,9	65,2	↑
			VI	54,5	69,1	↑
		I	VD	53,7	65,1	↑
			VI	58,2	66,08	↑
	GC (l / m ²)	R	VD	3,9	4,7	↑
			VI	4,4	5	↑
		I	VD	3,7	4,6	↑
			VI	4,1	4,6	↑
FE (%)	R	VD	56,5	58,5	↑	
		VI	62,5	65,5	↑	
	I	VD	61,5	67,2	↑	
		VI	74,3	76,8	↑	
M O R F O L O G I A	Masa VI (g / m ²)	R		67,5	74,2	↑
		I		78,3	75,7	↓
	GSI (mm)	R		10,9	10,2	↓
		I		12,5	11,1	↓
	GPP (mm)	R		9,8	8,7	↓
		I		10,2	7,9	↓

Tabla 17: Evolución de los valores medios de la función ventricular y de la morfología cardíaca.

6.2.1.2 Morfología ventricular en el seguimiento

En la RMC del seguimiento todos los datos obtenidos de la masa VI, GSI y GPP disminuyeron respecto a los datos basales, salvo la masa VI del grupo de Riboflavina.

González - Cabo P., et al, ¹⁵⁴, en 2010 publicaron un estudio en animales basado en el rescate del déficit de FXN mediante suplementos de flavin adenin dinucleótido (cofactor de la Riboflavina). Los resultados que obtuvieron, similares a los nuestros, podrían explicarse por la mejoría observada en la cadena respiratoria mitocondrial, sugiriendo que la Riboflavina podía utilizarse como tratamiento de la AF.

El descenso de función en la cadena respiratoria mitocondrial y el incremento del estrés oxidativo que ocurre en la patogénesis de la AF abrieron las puertas a posibles terapias con efecto antioxidante y mejora de rendimiento energético celular. Así, autores como Hart PE., et al ¹⁵⁵, encontraron una importante mejoría en la síntesis de energía mitocondrial que se acompañaba de un enlentecimiento de la progresión de ciertos parámetros clínicos neurológicos y, sobretodo, de la función cardiaca. La combinación de altas dosis de vitamina E y CoQ10 eran bien toleradas por los pacientes con AF durante largos periodos de tiempo sin efectos adversos importantes. Este tratamiento producía una significativa mejoría en el aporte energético de los diferentes tejidos (sistema músculo esquelético y corazón), disminuido en la AF. En el corazón encontraron que el defecto energético no era secundario a la hipertrofia. De hecho, la historia natural de la hipertrofia en la AF era desconocida en el año 2005, y todavía ahora sigue siendo

incierto. Por tanto, era imposible identificar si el tratamiento antioxidante sería capaz de prevenir la hipertrofia. Debido a la gran heterogeneidad de variables clínicas, severidad genética y velocidad de progresión que existen en la AF y que hemos ido viendo a lo largo de nuestro trabajo, la eficacia de cualquier tratamiento es muy difícil de interpretar y también es difícil saber si esas variables no se han considerado en la cuantificación. La ausencia de aparentes beneficios con el tratamiento (vit E y CoQ10) en relación con la hipertrofia ventricular del estudio de Hart PE., et al ¹⁵⁵, contrastaba con los hallazgos descritos en otros tratamientos como la Idebenona. Podría existir explicación al respecto, si hubiera diferencias entre los pacientes incluidos en ese estudio, concretamente en relación al grado de hipertrofia miocárdica antes del tratamiento. Otro factor a tener en cuenta serían las posibles diferencias de penetrancia tisular de los agentes administrados. Además, al igual que en nuestro trabajo, con un escaso número de pacientes y ausencia de un grupo placebo, los resultados deberían de interpretarse con cuidado. Para Hart PE., et al ¹⁵⁵, el tratamiento combinado de Vitamina E y CoQ10 causó una mejoría prolongada en la bioenergía del músculo esquelético y del corazón, mejorando la función ventricular (35 - 47 meses de tratamiento). Sin embargo, los parámetros neurológicos continuaron empeorando.

En el grupo de Idebenona la mejoría morfológica fue mucho más llamativa, pasando el porcentaje de sujetos que estaban en rango normal de 25 % a 83 %. Si tenemos en cuenta los valores en rango de hipertrofia, podemos decir que ninguno de los 6 pacientes que se hicieron el estudio de control en este grupo presentó valores de hipertrofia en la pared posterior.

Jensen MK., et al ¹⁴⁸, hacía hincapié en el hecho de que los datos negativos sobre los cambios cardiacos en respuesta al tratamiento con Idebenona podrían estar en relación con los sesgos de inclusión de los pacientes en base a la afectación neurológica y escasa hipertrofia ventricular o al escaso tiempo de seguimiento de estos tratamientos. En este sentido, Mariotti C., et al ⁹¹, también encontraron en su estudio una reducción del GSI y de la masa miocárdica después de 12 meses de tratamiento con Idebenona. Este hallazgo podría ilustrar el potencial terapéutico de este fármaco y la importancia de categorizar la MC. En el trabajo de Ribaï P., et al ¹⁵², realizaron un control evolutivo de 5 años mediante ecocardiografía y encontraron que, aunque la hipertrofia miocárdica descendió ligeramente bajo tratamiento con Idebenona, la función cardiaca no mejoró.

Seznec H., et al ¹⁵⁶, en un estudio realizado en el año 2004 en modelos transgénicos de ratón (*knockout*), encontraron que la Idebenona retrasaba el inicio de la enfermedad cardiaca, la progresión y la muerte en animales con déficit de FXN en una semana, pero no corregía la deficiencia de enzima Fe-S. Estos resultados confirmaban que la FXN es un componente necesario, aunque no esencial, en la biogénesis del *cluster* Fe-S e indicaban que la Idebenona actúa distal al déficit primario de la enzima Fe-S. La Idebenona es cardioprotectora, incluso en el contexto de falta completa de FXN, lo que apoyaría su uso para el tratamiento de la AF.

Kutz K., et al ¹⁵⁷, encontraron que la Idebenona presentaba una farmacocinética lineal en la administración por vía oral, tanto después de una única dosis como después de dosis repetidas, debido a un moderado incremento de biodisponibilidad cuando la Idebenona se administraba

después de una comida rica en grasas. Los parámetros valorados en sujetos sanos eran comparables con los descritos en pacientes con AF después de administrar Idebenona.

6.2.2. Hallazgos cardiacos y clínica neurológica

No es objetivo de este trabajo estudiar el aspecto neurológico de los pacientes con AF, pero si hemos pensado necesario realizar una correlación de los hallazgos cardiacos con los neurológicos, algo que ha sido foco de estudio por nuestro grupo de trabajo durante estos años.^{158-160.}

Las graduaciones clínicas de las que disponemos, constan de demasiadas categorías que hacen muy difícil la valoración estadística, sobre todo cuando partimos de una muestra tan pequeña como la nuestra. Esta situación nos obligó a recalcular los datos en nuevas categorías, colapsando los scores de 1 - 3; 4 - 5 y recodificarlos para poder hacer una tabla 2 x 2: Igual - mejor y peor (2 categorías).

Lo esperable en los pacientes con AF es que mientras que la evolución cardiaca se mantiene, la alteración neurológica empeora. Cuando lo que prima es no empeorar, mantenerse igual o mejor se pueden tratar como bueno. Así, quizás podríamos establecer un paralelismo de cómo ha sido la evolución cardiológica respecto a la neurológica en el mismo tiempo (basal y en el seguimiento).

La idea era: de los 15 pacientes que empezaron con situación cardiaca buena, 8 pacientes han pasado a situación cardiaca mala.

Nos está diciendo cuál es la probabilidad de que empezando bien un paciente empeore y de que empezando mal irá bien. Entonces si en una situación al azar, siendo ambas situaciones independientes, la proporción de los que cambian a peor sería más o menos la misma que al revés. Para ello utilizamos el test de McNemar, que es un test pareado cualitativo y establece cuál es el cambio más probable.

	VALORES		GRUPO	BASAL (media)	Seguimiento (media)	CAMBIO
V E N T R I C U L A R	VTD VI (ml / m ²)	A. MARCHA	Leve-moderada	54,5	63,3	↑
			Grave	44,4	56,5	↑
		A. BIPEDESTACION	Leve-moderada	54,1	62,4	↑
			Grave	44,1	56,7	↑
	Vol / Lat VI (ml / m ²)	A. MARCHA	Leve-moderada	63	81,03	↑
			Grave	47,9	58,6	↑
		A. BIPEDESTACION	Leve-moderada	62,3	79,3	↑
			Grave	47,6	58,2	↑
	GC VI (L / m ²)	A. MARCHA	Leve-moderada	4,8	5,7	↑
			Grave	3,8	4,3	↑
		A. BIPEDESTACION	Leve-moderada	4,7	5,6	↑
			Grave	3,8	4,2	↑
M O R F O L O G I A	MASA VI (g / m ²)	A. MARCHA	Leve-moderada	63,2	63,8	—
			Grave	77,6	82,7	↑
		A. BIPEDESTACION	Leve-moderada	63,5	65,3	↑
			Grave	78,3	83,1	↑
	GPP VI (mm)	A. MARCHA	Leve-moderada	8,6	7,7	↓
			Grave	11,3	9,1	↓
		A. BIPEDESTACION	Leve-moderada	8,6	7,8	↓
			Grave	11,5	9,1	↓
	GSI (mm)	A. MARCHA	Leve-moderada	9,8	9,6	↓
			Grave	12,7	11,1	↓
		A. BIPEDESTACION	Leve-moderada	9,9	9,7	—
			Grave	12,9	11,1	↓

Tabla 18. Evolución de función ventricular y morfología cardiaca asociada a ataxia de la marcha y bipeDESTACION.

Podremos encontrar que la probabilidad de cambiar de B / M o M / B en lo cardíaco no cambia mucho, pero en el aspecto neurológico y, como hemos ido viendo en las revisiones bibliográficas, van todos a peor. Todas las tablas de lo neurológico nos sirven para saber de dónde partimos en el estudio basal. Como hemos encontrado una asimetría en la situación de partida, en que la clínica neurológica estaba peor en los pacientes del grupo de Idebenona, lo lógico es que la afectación cardíaca también tendría que estar peor.

Los dos parámetros fundamentales sobre los que hemos intentado realizar un seguimiento evolutivo han sido la ataxia de la marcha y la ataxia de la bipedestación, haciendo una diferenciación dicotómica entre los que tenían una clínica leve - moderada y una afectación grave.

Un hecho llamativo que hemos observado a lo largo de estos dos años es que mientras la clínica neurológica estaba igual o incluso había empeorado ligeramente, muchos de los datos morfológicos y funcionales cardíacos habían sufrido algún cambio.

Antes de comentar lo observado de forma más somera, hemos de referir que los hallazgos encontrados en las dos variables clínicas neurológicas en seguimiento han tenido paralelismo de signo en cuanto a los hallazgos cardíacos. A partir de ahora hablaremos de ambas como ataxia y las incluiremos en los dos grupos mencionados (leve - moderada y severa).

En situación basal, ya habíamos reseñado que el **VTD del VI** en pacientes con ataxia severa era menor que en aquellos que presentaban una ataxia leve - moderada. Si a este hallazgo le sumamos el hecho de que también los

pacientes con ataxia severa presentaban mayor GPP y GSI, es fácil de entender que las dimensiones internas del ventrículo eran menores y por consiguiente el VTD también. En estos pacientes (ataxia severa) también los valores normalizados para peso y altura de VTS y VTD del VD fueron menores.

Como ya habíamos comentado, mientras que la clínica neurológica no sufrió variaciones positivas a lo largo del tiempo de seguimiento, apreciamos que el **Vol / Lat** del **VI** de todos los pacientes aumentó en el estudio de RMC de control. Este hecho ¿podría explicarse por el aumento de la masa miocárdica con el consiguiente aumento en la contractilidad? Nuevamente, hemos de realizar una diferenciación entre los pacientes con ataxia severa y con afectación leve - moderada. En aquellos pacientes con afectación leve - moderada, apreciamos que el aumento de vol / lat fue de casi del doble. ¿Tendrían mayor capacidad de respuesta por ser una MC menos instaurada?

En el estudio de seguimiento, el **GC** del **VI** también aumentó en ambos grupos, siendo este aumento inferior en pacientes con ataxia grave.

En cuanto a los datos morfológicos, los valores de **GSI** y **GPP**, pese a disminuir en ambos grupos, dichas disminuciones no fueron estadísticamente significativas. Como datos reseñables podemos decir que el GPP fue el parámetro morfológico que más disminuyó en ambos grupos.

Por otro lado, hemos observado en estos dos años que la **masa** normalizada para peso y altura del VI en ambos grupos aumentó ligeramente en el estudio de control, siendo mayor ese aumento en el grupo con mayor grado de ataxia.

Con estas premisas podríamos decir, que el aumento progresivo de la masa del VI, aunque lentamente, sigue produciéndose a pesar del tratamiento recibido. La disminución del GSI y del GPP se podría explicar perfectamente si pensamos en progresión de enfermedad y no como mejoría, puesto que hay un remodelado miocárdico que tiende a dilatar la cavidad ventricular y así disminuir el espesor de la pared ventricular. Lo mismo está descrito en los diferentes estudios. En este sentido, Weidemann F., et al ¹³⁴, encontraron un aumento progresivo de la masa de VI según avanza la progresión de la MC, con aumento de las medidas y reducción del espesor de pared medidos por ecocardiografía. Según estos autores, la progresión de la MC de estadios medios a avanzados parece caracterizarse por un incremento inicial del espesor de la pared seguido por disminución del mismo y dilatación ventricular. El estadio final incluye disminución de la FE y realce tardío en las zonas de fibrosis por lesión crónica de los miocitos. Quizás estas disquisiciones entren en el contexto de progresión natural de la MC y no como resultado positivo a un tratamiento administrado. El hecho de no empeorar en estos pacientes ya podría considerarse una buena respuesta al tratamiento más que un estancamiento de la progresión normal de la MC. También, el hecho de que la clínica neurológica no varíe en los dos años de seguimiento, nos podría mostrar que la progresión de la enfermedad cardíaca es más rápida y dinámica que la clínica neurológica. Según Jensen MK., et al ¹⁶¹, todavía no se han identificado unos criterios bien definidos para monitorizar la afectación cardíaca en la AF y tampoco se ha encontrado correlación con las puntuaciones neurológicas. Además, los estudios del cambio cardiológico en respuesta a los tratamientos, y concretamente a la

Idebenona, son inconsistentes. Probablemente por tener muestras de pacientes muy pequeñas. De forma similar a nuestros resultados, estos autores también encontraron una disminución del GSI y del índice de la masa del VI después de 12 meses de tratamiento con Idebenona. Resultados que podrían ilustrar el potencial terapéutico de este fármaco. Sin embargo, en el trabajo de Ribai P., et al ¹⁵², la masa indexada del VI disminuyó en todos los pacientes (138 ± 45 a 123 ± 39 g / m²), así como el GPP (de 11 ± 3 a 10 ± 2 mm), pero no encontraron cambios en el GSI. Esta disminución del GPP fue mayor en los pacientes con GAA1 largo > 2 kb. La FE disminuyó de 71 ± 9 % a 67 ± 8 %. Para los pacientes que recibieron tratamiento, la masa VI disminuyó un promedio de $4,1 \pm 1,5$ g / m² por año y el GPP de $0,40 \pm 0,08$ mm por año. La FE disminuyó poco, aunque de forma significativa un $1,32 \pm 0,29$ % por año, sugiriendo que la función cardíaca se va deteriorando progresivamente y lo mismo le sucedía a la fracción de acortamiento (ecocardio). Puesto que tanto la FE como la fracción de acortamiento reflejan la función contráctil, estos autores concluyeron que en los pacientes con AF tratados con Idebenona, en los casos de afectación neurológica severa, también tenían una hipertrofia miocárdica severa en el estudio basal, con una fuerte correlación en la escala ICARS. Aun así, no encontraron datos suficientes en los pacientes sin tratamiento para determinar si los cambios fueron significativos para comparar la evolución cardiológica entre los pacientes que recibieron tratamiento y los que estuvieron sin tratamiento. Tampoco encontraron ninguna relación entre la evolución de ambos sistemas (cardiológico y neurológico) durante el tratamiento. ¹⁵².

Es imposible determinar si la terapia antioxidante tiene un efecto positivo o si se trata simplemente de la progresión normal de la enfermedad. Esto se incrementa cuando no hay un seguimiento adecuado ni estudios con los que comparar los resultados de la evolución de los pacientes con AF. Según La Pean A., et al ¹⁶², cuando se estudian las diferentes variables que podrían ser factores asociados, la edad de inicio de la AF es la variable con mayor valor predictivo para indicar progresión de la enfermedad, posiblemente por asociarse a otros factores genéticos y ambientales que influyan en la progresión de los síntomas. El impacto de los diferentes tratamientos vitamínicos y antioxidantes en la progresión de la AF es desconocido y puede afectar potencialmente a todo lo que se conoce sobre la progresión de la MC y la historia natural de la AF. Los resultados iniciales con Idebenona y CoQ10 fueron prometedores. Pero el fallo de los ensayos clínicos para demostrar la eficacia farmacéutica en AF, inició el debate de si las escalas de medición clínica eran suficientemente sensibles o robustas. Otros autores como RiBaï P., o Weidemann F., et al ^{132,152}, concluyeron en sus trabajos diciendo que la escala ICARS no era apropiada para evaluar la progresión de la enfermedad en pacientes con AF de larga evolución. En 2013 se desarrolló la nueva escala SARA (*Scale for Assessment Rating of Ataxia*), con menos variables y más rápida de aplicar, siendo más sencillo cuantificar la progresión de la enfermedad que con las anteriores (ICARS y FARS).

6.3. Progresión de la enfermedad

Hasta hace poco los pacientes con AF no se estudiaban rutinariamente mediante RMC, y solo algunos trabajos lo hicieron.^{78,131,132,146} Estos trabajos revelaron que la masa del VI se relacionaba positivamente con el número de repeticiones del triplete GAA ($GAA1 > 600$) y con la edad de inicio y disminuía con la duración de más de 15 años de enfermedad, sugiriendo el adelgazamiento miocárdico en enfermedades prolongadas.¹³¹ Estudios recientes de RMC de estrés (Adenosina) han demostrado una disminución del índice de reserva de perfusión miocárdica en la AF¹⁴⁶ y es independiente del grado de hipertrofia o de la cantidad de fibrosis, sugiriendo que la afectación de la perfusión empieza en fases muy precoces. Tampoco el RTM se ha utilizado de forma rutinaria para cuantificar la extensión de la fibrosis miocárdica, la cual podría tener un papel en la MC de la AF. Se desconoce si la fibrosis podría empezar en ciertas áreas concretas del VI que permitieran diferenciar la AF de otra MC hipertrófica genética.¹⁶³⁻¹⁶⁶ Estudios más recientes relacionan la fibrosis con mayor tiempo de progresión de la enfermedad. Pero todavía quedan muchas cosas sin resolver de la MC en la AF, especialmente, la predicción de su progresión y el manejo clínico.

Desde el punto de vista diagnóstico, la aparición de nuevas secuencias de RMC (T1 *mapping*, espectro – RM, etc..) y mayores campos magnéticos (3T), amplían el rango de posibilidades de detección más precoz de la MC y, por tanto, el inicio más precoz del tratamiento. Como la expresión genética empieza intraútero, no está claro porqué tarda dos décadas para desarrollar MC y porqué los diferentes fenotipos son tan variables entre hermanos.

Para entender mejor la complejidad de esta enfermedad rara debería de establecerse un programa específico de diagnóstico y tratamiento cardiológico en la AF, y así poder entender mejor la progresión de la MC a lo largo del tiempo. ¹⁶⁷.

Al valorar la evolución neurológica, Regner SR., et al ⁷⁰, estudiaron la historia natural de 410 pacientes con AF con examen neurológico durante 2 años. La *Friedreich Ataxia Rating Scale* (FARS) capturó progresión de la enfermedad cuando se utilizaba a uno o dos años después de la evaluación inicial, con una SD baja. Sin embargo esta escala era más útil en pacientes antes de llegar al defecto máximo de la enfermedad. Esta evolución neurológica puede seguirse con buenos resultados y concordantes con la clínica mediante neuro - RM, y además podría utilizarse esta técnica como biomarcador de las enfermedades neurodegenerativas, ya que permite monitorizar los cambios micro estructurales que representen progresión de la enfermedad y /o efectos terapéuticos. ¹⁶⁸.

Desde el punto de vista cardiológico, que es lo que nos preocupa en nuestro trabajo, en el año 2009 Pandolfo M. ¹⁵³, afirmó que la Idebenona representaba el primer paso hacia un tratamiento efectivo. Y muchos trabajos confirman la validez del tratamiento con Idebenona para mejorar o, al menos, frenar la progresión de la disfunción cardiológica. No era así con la neurológica, ya que seguía progresando igual que los pacientes sin tratamiento.

A pesar de todo, Schulz JB., et al ⁶², y Orsucci D., et al ¹⁶⁹, encontraron que el tratamiento con Idebenona a altas dosis tenía efectos beneficiosos sobre

los síntomas neurológicos y Mancuso M., et al ¹⁷⁰, en el año 2010, aconsejaban el uso de la Idebenona en el tratamiento de la AF, por ser bien tolerada, reducir la hipertrofia cardiaca y también a altas dosis mejoraba la función neurológica. De forma alternativa estos autores, introducían nuevas terapias basadas en tratamiento genético que podrían involucrar al desarrollo de pequeñas moléculas que incrementaran la transcripción genética de la FXN. Otros tratamientos como los quelantes del hierro, la eritropoyetina, los inhibidores de la histona deacetilasa u otras terapias génicas podrían dar lugar a una terapia efectiva para esta devastadora enfermedad. Y, que hasta esa fecha (año 2010), todavía no se había llegado a una conclusión clara sobre qué tratamiento era mejor para la AF en base a la evidencia científica. Sin embargo, Rinaldi C., et al ¹⁷¹, en su trabajo con seguimiento de 5 años encontraron que la Idebenona se asociaba a una disminución sustancial de la hipertrofia miocárdica, a pesar de la gran variabilidad de respuesta entre los pacientes. Respecto a la evolución neurológica, su estudio reveló importante empeoramiento de las puntuaciones de la ataxia al final del estudio en ambos grupos, con y sin tratamiento.

Di Prospero NA., et al ⁷⁷, intentaron aumentar las dosis de Idebenona al doble, obteniendo un aumento proporcional de la concentración de Idebenona en plasma (de hasta 55 mg / kg por día) y siendo bien tolerado por los pacientes con AF. También Meyer T., et al ⁸³, encontraron que la Idebenona podía mejorar la hipertrofia miocárdica y cuando se administraba a altas dosis, mejoraba la función neurológica en los pacientes jóvenes con AF. Además, según estos autores, confirmaban que en ese rango de dosis

(máximo de 1350 mg / día en < 45 kg y 2250 mg / día en > 45 kg) era un tratamiento seguro y bien tolerado por estos pacientes.

Al hablar de la progresión de la AF debemos hacer un pequeño inciso sobre la evolución de la enfermedad en la **población pediátrica**, en los que por su inicio más precoz, se ha asociado a peor evolución clínica. Así, Lagedrost SJ., et al ¹⁷², en su estudio realizado en una población pediátrica, no encontraron disminución de la hipertrofia VI ni tampoco mejoría de la función ventricular con el tratamiento con Idebena en pacientes diagnosticados de AF. Pero su estudio fue en un control de sólo 6 meses de tratamiento y, quizás fuese muy corto para detectar posibles cambios. El uso de ecocardiografía para realizar los controles también podría haber limitado la sensibilidad del estudio, ya que la RMC realiza los cálculos sin aproximaciones matemáticas y es más precisa. Pineda M., et al ¹⁶⁰, en un estudio multicéntrico con pacientes pediátricos y adultos, en el que nuestro grupo de trabajo formó parte, encontraron que el tratamiento a largo plazo con Idebena prevenía la progresión de la MC tanto en pacientes pediátricos como en adultos, añadiendo que la estabilización de la disfunción neurológica solamente ocurría en niños. Lynch DR., et al ¹⁷³, también creían que la Idebena no alteraba de forma significativa la función neurológica en la AF durante 6 meses de tratamiento en su trabajo en pacientes pediátricos (8 - 18 años). Este tratamiento podía mejorar la hipertrofia cardíaca en la AF pero todavía era insuficiente la evidencia sobre si esa mejoría en la anatomía cardíaca se traducía en beneficio clínico demostrable. En el trabajo de Kipps A., et al ¹³³, sobre pacientes con AF,

encontraron que la mayoría de los niños tenían la función cardiaca preservada con aumento de la masa miocárdica. Puesto que muchos pacientes que tenían una función sistólica deprimida mejoraban en los controles posteriores, el autor apuntaba en que debería de enfatizarse sobre las potenciales causas de reversibilidad de la función ventricular en niños. La relativa estabilidad cardiaca durante la infancia y estabilidad durante la segunda década de la vida podría ayudar a los padres y pacientes en su educación.

Nosotros creemos que, aunque la RMC puede sobreestimar el grado de hipertrofia, esta técnica estaría indicada para realizar controles a los pacientes con AF, ya que en la AF la afectación cardiaca puede progresar a disfunción sistólica del VI y fallo cardiaco. En nuestro trabajo encontramos un paciente con MC dilatada muy severa de 33 años. También detectamos que la FE VI había disminuido ligeramente, sugiriendo que la función iba deteriorándose progresivamente, como se ha descrito en la literatura. También coincidimos con los trabajos publicados en que la longitud de la repetición de tripletes era mayor en aquellos pacientes con peor evolución, y que era independiente de la hipertrofia ventricular. En cuanto a la disminución del grosor GSI y GPP que nosotros observamos en los controles, probablemente no sea un claro signo de mejoría, teniendo en cuenta que en la literatura los datos respecto a la regresión de la hipertrofia son contradictorios. Aunque la edad predice la velocidad de progresión, es difícil separar los efectos de la edad y la gravedad genética, por lo que el triplete GAA podría ser el principal determinante de la progresión en la AF. ¹⁷⁴.

6.4. Nuevas terapias

En 1863, Nikolaus Friedreich describió una nueva enfermedad espinal por primera vez. Sin embargo, no fue hasta 1876 cuando se pudo determinar la naturaleza hereditaria de la AF. Se necesitaron 120 años para descubrir el defecto genético de la AF. Según Pandolfo M.¹⁷⁵, en el año 2008 los mejores indicadores funcionales de MC en la AF todavía no se habían determinado, pero alguno como el *strain rate* y la velocidad pico de la válvula mitral parecían tener interés. También la imagen metabólica del corazón con fósforo y la espectro - RM en la AF mostraron alteración de la síntesis de ATP que respondía a tratamiento con antioxidantes. La vitamina E no se había postulado todavía como buen tratamiento antioxidante ni tampoco se había valorado su seguridad ni su eficacia terapéutica. En cuanto a la N-acetil cisteína se había encontrado algún efecto protector en modelos celulares que podrían aplicarse a la AF. Aunque la hipertrofia miocárdica había disminuido con el tratamiento de Idebenona (análogo de la cadena corta de la CoQ), la función cardíaca no mejoraba, ya que la FE también disminuía. Además, todas las puntuaciones del ICARS empeoraban, concluyendo que en la AF hay daño oxidativo que ocurre como consecuencia directa del defecto molecular que subyace como raíz de todo el proceso patogénico.

Posteriormente, en el año 2012,¹⁷⁶ este mismo autor empezaba a hablar de las investigaciones sobre la patogénesis de la AF y la función de la FXN. Todos los trabajos se centraban en esa época en investigar un proceso celular fundamental como es la biogénesis de la mitocondria, síntesis del

complejo hierro - sulfuro (Fe - S), metabolismo del hierro, respuesta antioxidante y mitofagia. También decía que este trabajo creaba una interacción muy fructífera entre los científicos de ciencias básicas y los investigadores interesados en entender y eventualmente tratar esta horrible enfermedad.¹⁷⁶

La identificación de las mutaciones en el gen de la FXN inició un rápido crecimiento de un campo científico en el que la AF resultó ser una alteración modelo.⁶²

Actualmente, se está redirigiendo el enfoque terapéutico y se están desarrollando nuevas escalas clínicas sensibles y nuevos biomarcadores capaces de detectar los efectos de la progresión natural y del tratamiento de la AF. A partir de estos datos, se han creado dos líneas de investigación en la fisiopatología de la AF y se han desarrollado potenciales oportunidades terapéuticas:

- La primera línea de estudios se centran en la función de la FXN, las consecuencias de su pérdida y las estrategias terapéuticas para complementar con FXN a los pacientes.
- La segunda línea de investigación está centrada en la modificación epigenética de la FXN, antagonizando terapéuticamente el silencio anómalo del gen de la FXN.

En este sentido se han establecido diferentes modelos celulares y animales de AF, para identificar los objetivos terapéuticos, la fisiopatología subyacente y poder testar las intervenciones terapéuticas.⁶²

Está claro que el modelo perfecto no existe y la elección de uno de ellos depende de la cuestión científica específica que se quiera investigar.

En los estudios enfocados a definir las consecuencias del déficit de FXN, testar fármacos contra el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial (Idebenona) o el acúmulo de hierro mitocondrial (Deferiprone), y los que estudian los efectos de la expresión ectópica de la FXN (por ejemplo con vectores virales), utilizan modelos FXN - deficientes. Los trabajos que estudian la modulación epigenética de la FXN para incrementar la expresión de la FXN utilizan modelos portadores de una repetición del triplete GAA1 insertado en el gen de la FXN de ratón o modelos humanos portadores de genes de FXN mutados.

El trabajo de Pastore, A., et al ³¹, se centra en sistemas relativamente simples como la bacteria E. Coli, con la idea de poder transferir los descubrimientos a células más complejas de mamíferos. Este autor pretendía conocer el papel exacto de la FXN, ya que pensaba que todavía quedaban al menos dos cosas por determinar:

1. La capacidad de unirse al hierro y su relación con la vía metabólica.
2. Determinar la biogénesis del conjunto Fe - S y el papel exacto de la FXN en este punto.

En el mismo sentido, Yandim C., et al ²⁵, también pretendían entender la patología molecular de la AF en un contexto más profundo. Mientras que la mayoría de los tratamientos existentes para la AF se centraban en las consecuencias del déficit de la FXN, ellos pretendían antagonizar el silencio anómalo del gen de la FXN. Los resultados parecían ser prometedores con la

comercialización del inhibidor de la histona deacetilasa necesaria para crear una cromatina más accesible, reduciendo la diacetilación de la histona y posterior metilación. También se ha descrito que la Nicotinamida (vitamina B₃) tiene un efecto potencial en la regulación de la FXN en la AF. Indudablemente la identificación de enzimas / proteínas clave en el silencio patológico del gen de la FXN harán que los científicos desarrollen terapias más específicas en un futuro.

El otro enfoque terapéutico consiste en incrementar la transcripción de los genes de FXN, ya que las repeticiones no alteran la secuencia de codificación de la proteína de la FXN. Las modificaciones postranscripcionales de la histona cerca de las repeticiones expandidas podrían formar más heterocromatina y silenciar los genes de FXN. Se han buscado pequeñas moléculas que puedan reactivar estos genes silentes, los inhibidores de la histona deacetilasa por su capacidad para regular la expresión genética de la FXN. Estas moléculas derivan de células pluripotentes inducidas de pacientes y de dos modelos de ratón para esta enfermedad. Los estudios preclínicos de seguridad y toxicidad se han completado y se ha iniciado la fase I del ensayo clínico en pacientes con AF. ¹⁷⁷.

Pero, aunque los modelos animales y celulares de pequeños organismos proporcionan una importante información, los datos obtenidos son intuitivos. Hasta la fecha, el principal modelo de mamífero, discutía los pros y contras de cada sistema y describía las vías en las que responder las dos cuestiones principales de investigación en AF: ¿cuál es la fisiopatología exacta de la AF? y ¿cuál es la base genética y epigenética de la AF? ¹⁷⁸. El

proceso de clonación de los genes de la AF y el conocimiento de muchos aspectos de los defectos bioquímicos que subyacen en esta enfermedad han liderado una explosión de iniciativas terapéuticas. El uso racional de estas combinaciones de tratamiento debe ser la misma que la de cualquier fármaco, contribuyendo a la eficacia, sin olvidar el balance con los efectos adversos (inevitables con cualquier fármaco).⁸

En la AF hay varias sustancias candidatas, incluyendo la Eritropoyetina (EPO), enfocadas a incrementar la cantidad de FXN e intentar contrarrestar las consecuencias de su déficit. La evidencia para usar la eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) en la AF está basada en estudios in vitro utilizando líneas de células neuronales de ratón, fibroblastos humanos, cardiomiocitos y linfocitos primarios de pacientes con AF o con incrementos dosis - dependiente de FXN después de su incubación con diferentes eritropoyetinas. El mecanismo por el que la EPO induce incremento de la FXN sigue sin conocerse, pero podría involucrar modificaciones postranscripcionales o postranslacionales de FXN o alteraciones en el metabolismo y en la vida media de la FXN. Los datos in vivo de la capacidad de la rHuEPO para incrementar la FXN en pacientes son contradictorios, ya que difieren en el régimen de tratamiento, tamaño de la muestra y duración de los trabajos. Algunos estudios abiertos han encontrado un importante aumento de FXN, disminución del estrés oxidativo y mejoría clínica en pacientes con AF después de su administración, con una aceptable seguridad y tolerabilidad de los derivados de la EPO en AF.

No se conocen mediciones secundarias del resultado como la regulación de la FXN y la eficacia clínica. Tampoco han cambiado significativamente los niveles de FXN ni la mejoría clínica de los pacientes en tratamiento con AF comparado con el placebo. In vivo, los estudios clínicos realizados sobre la capacidad de la EPO humana para incrementar la FXN en la AF son contradictorios y por lo tanto, la EPO no debería de considerarse actualmente como potencial tratamiento en estos pacientes. ⁹¹.

Por otro lado, hasta ahora, la implicación fisiopatológica de la sobrecarga de Fe mitocondrial en la AF todavía está por demostrar. Recientemente, el Deferiprone, potente quelante del hierro de la matriz mitocondrial que puede cruzar la barrera hematoencefálica, se ha utilizado en estudios preclínicos y clínicos de AF, pero los resultados dosis dependientes dan efectos opuestos, por lo que su uso está en entredicho. Los datos obtenidos con modelos de ratón indicaban que tanto la importación del Fe celular como del mitocondrial estaban aumentados en ausencia de FXN. ²⁴.

Pandolfo M., et al ¹⁷⁹, en el año 2014, demostraron un perfil de seguridad aceptable en el tratamiento con Deferiprone (20 mg / kg / día) en pacientes con AF. Estos autores encontraron un componente dosis dependiente con curva en forma de U invertida. Con dosis superiores a la dosis óptima, la enfermedad empeoraba rápidamente. Según ellos, sólo quedaba por determinar la dosis óptima, puesto que con dosis < de 20 mg / kg / día todavía no había resultados concretos. También proponían dosis discontinuas (día sí y otro no), o 4 - 5 veces por semana, para evitar la depleción de Fe.

Sin embargo, otros autores aseguraban que el Deferiprone era capaz de reducir la hipertrofia miocárdica a todas las dosis testadas, y quizás esto justificara los posibles riesgos terapéuticos. Gonçalves S., et al, ¹⁸⁰, publicaron los resultados de este tratamiento en fibroblastos de piel humana cultivados de pacientes sanos y con AF, observando que el tratamiento producía una importante y progresiva disminución de la actividad de la aconitasa, tanto de los controles como de los pacientes de AF. Y concluían diciendo que el excesivo quelado del Fe mitocondrial podía ser beneficioso en algún estadio de la enfermedad, pero debía de procurarse no deplecionar demasiado el almacenaje de Fe mitocondrial para evitar consecuencias indeseables. Como los descritos por Pandolfo M., et al ^{87,179}, que detectaron un caso de agranulocitosis en pacientes con AF tratados con Deferiprone durante más de un año. También observaron un descenso progresivo de neutrófilos que podrían prevenirse o reducirse con dosis discontinuas de este tratamiento.

El uso de Deferiprone en la AF se sugirió a partir de hallazgos en investigación básica, justificando el trabajo conjunto entre la clínica y la investigación en el laboratorio, dando lugar a una interpretación mecánica de los efectos de la droga y sus indicaciones para mejorar este potencial tratamiento.

Otros trabajos más recientes se centran en el acúmulo de metales como el hierro (Fe) en los cardiomiocitos, como el de Kruger PC., et al ¹⁸¹, ya que el hierro en la AF contribuye a la necrosis de los cardiomiocitos, inflamación y

cicatrización tal como va progresando la enfermedad. El mecanismo de la MC en la AF es por daño oxidativo mediado por el Fe. Otros dos metales de transición, el zinc (Zn) y el cobre (Cu) están distribuidos de forma difusa por los corazones normales y en los de los pacientes con AF. El miocardio de la AF también es propenso a acumular calcio (Ca) en forma de concreciones dispersas. En este trabajo, los autores pensaban que la disminución de Cu podría tener un papel etiopatológico importante, teniendo en cuenta el beneficio potencial de los suplementos de Cu en la MC de la AF. Aunque, el déficit de Cu en humanos suele ser de origen nutricional y no hay información sobre la absorción subóptima de Cu intestinal. Pero la falta dietética parece ser más probable que el fallo del corazón para retener o importar el metal en la AF. La indicación del aporte adicional se realizaría si en suero hubiese niveles bajos de Cu, teniendo en cuenta no añadir Zn en las preparaciones administradas.

Actualmente, todavía no hay un tratamiento satisfactorio para las MC mitocondriales. El tratamiento es sintomático y no suele alterar el curso de la enfermedad. Se suelen asociar diferentes cofactores y suplementos, con datos limitados que demuestren sus beneficios terapéuticos para la mayoría de ellos. La única MC mitocondrial en la que se ha demostrado un tratamiento eficaz es en la causada por déficit de CoQ10. En este caso los suplementos de CoQ10 (Ubiquinona) restauran el flujo de electrones y los pacientes sufren una importante mejoría clínica.

El trasplante cardiaco, al igual que en otras MC mitocondriales, podría ser eficaz si la expresión clínica está limitada al miocardio o las manifestaciones extra cardiacas son leves o no progresivas. ^{139,182.}

En la AF, el proceso para conseguir nuevos descubrimientos e identificar nuevos objetivos terapéuticos sigue en marcha y es prometedor. La idea de haber encontrado una posible cura mediante tratamiento epigenético después de 150 años de la primera descripción de la AF es excitante, reflejando el rápido desarrollo del conocimiento de la fisiopatología molecular en los últimos años. La rareza de algunas alteraciones de la AF se ha asociado con los rápidos avances en investigación. Poco más se espera descubrir sobre la etiología de esta enfermedad desde la identificación de la mutación genética hace 15 años; la dificultad para explicar el desarrollo de la misma sigue siendo un reto desde su descubrimiento. Con un poco de suerte, quizás en no mucho tiempo, podamos descubrir sustancias no tóxicas capaces de aumentar la expresión de la FXN, esa misteriosa proteína tan celosamente guardada a lo largo de la evolución. En el trabajo de Khonsari H., et al ¹⁸³, el autor sugiere que la FXN podría estar involucrada en la reparación de los enzimas reparadores de DNA, que podrían ser esenciales para la prevención del proceso neurodegenerativo.

Los próximos años pueden ser más excitantes que los pasados 15 años y quién sabe si podremos encontrar un tratamiento mejor y / o una cura completa para la AF. ^{7,62,182,184.}

6.5. Consideraciones finales

En el trabajo de Pousset P., et al ¹³⁵, después de un seguimiento de **10 años**, encontraron que la tasa de supervivencia fue de 88,5 % y que el 80 % de las muertes fueron de causa cardíaca. Los predictores de supervivencia fueron la longitud de repeticiones de triplete más cortas, fracción de eyección del VI y el índice de masa VI. Se pudieron distinguir dos grupos en base a la evolución cardiológica:

- 1- el de **bajo riesgo cardíaco** (78,6 %) que tenía una FE VI normal en el estudio basal y que, aunque disminuyó un poco, seguía estando en rangos normales en el control y
- 2- el de **alto riesgo cardíaco** (21,4 %) en el que la FE VI iba descendiendo progresivamente durante el seguimiento.

Los pacientes con peor evolución cardíaca tenían longitudes de repetición de triplete más largas y la afectación neurológica no fue un dato predictivo de cambio cardíaco con el tiempo.

En el estudio de Patel M., et al ¹⁷⁴, incluyeron 812 pacientes con AF y 234 en el control a los 5 años. Por tanto sólo el 80% de los pacientes completó el seguimiento. El porcentaje de pacientes con MC, diabetes y escoliosis incrementó ligeramente a los 5 años. La edad al inicio de la enfermedad, sexo y repetición de triplete no cambió significativamente en el control, minimizándose los sesgos de selección. Cada medida neurológica progresó en el tiempo de forma similar a la progresión normal de la enfermedad. Las edades más bajas eran predictoras de progresión más rápida. En el estudio

transversal, las repeticiones GAA más largas en el alelo corto, eran predictoras de mayor disfunción. Estos análisis unifican el concepto de la longitud de la repetición de tripletes como determinante de progresión neurológica.

Los cálculos sobre el tamaño de la muestra también revelaron la necesidad de dirigir los ensayos clínicos hacia los pacientes más jóvenes con AF, necesitando un tamaño más pequeño de población.

Esto da soporte a la afirmación de que la progresión de los cambios en la AF es más precoz en jóvenes, mientras que en grupos mayores o de mediana edad muestran menos cambios en aproximadamente 2 años de seguimiento.

Uno de los aspectos más difíciles en los estudios de investigación en enfermedades raras es la selección de una cohorte representativa de una gran población enferma y retenerla durante mucho tiempo de historia natural que dura el estudio. Coincidimos con estos autores en que las dificultades de retención para realizar controles evolutivos a largo plazo, además de la progresión de la enfermedad, recaen sobre la dificultad de viajar y la limitación de recursos de estos pacientes. En este estudio, igual que en nuestro trabajo, la tasa de retorno para realizar controles fue menor de lo esperado. Sin embargo, los datos demográficos de la cohorte cambian poco a lo largo del tiempo, por lo que es poco probable que estos datos se traduzcan en un sesgo de selección.

Es evidente que los pacientes con AF deberían de estratificarse por edad de inicio, duración de la enfermedad y nivel de discapacidad. La AF es de

progresión muy lenta y por tanto, pequeños cambios son difíciles de detectar.

Coincidiendo con Parkinson MH., et al ⁸², también pensamos que los estudios para un ensayo con antioxidantes deberían ser de al menos 2 años en ausencia de marcadores más sensibles. Muchos ensayos, igual que nuestro trabajo, han necesitado maniobras estadísticas elaboradas para producir resultados significativos, pero probablemente todavía es cierto decir que hay mayor evidencia para la eficacia cardíaca que para la neurológica en estos agentes y mayor en pacientes más jóvenes y menos afectados clínicamente con dosis elevadas de fármaco.

Está claro que los pacientes con empeoramiento progresivo de la FE VI tienen peor pronóstico. La prevención de las complicaciones cardíacas es muy importante para sobrevivir, aunque haya pocos pacientes que muestren mejoría sintomática significativa. Sin embargo, la discapacidad neurológica es progresiva y afecta severamente a la función física, a la integración en la sociedad y a la calidad de vida en una gran proporción de pacientes. ⁸².

Estos hallazgos deberían resultar útiles en la elaboración de ensayos clínicos y de terapia génica en un futuro próximo, en los que quizás podría tener un efecto beneficioso incluir a sujetos más jóvenes. Es vital capturar los efectos reales sobre la clínica e involucrar el desarrollo y uso de nuevas herramientas de diagnóstico clínico y biomarcadores más sensibles. ^{82,174}.

6.6. Limitaciones del estudio

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio hemos de decir que 30 pacientes parecen pocos para establecer una clara significación estadística, ni tampoco ha pretendido ser el objetivo de este trabajo.

Sabíamos desde el principio que la Ataxia de Friedreich era una enfermedad muy rara y por tanto con pocos pacientes, lo que ineludiblemente iba a influir en la potencia estadística del estudio. Hemos intentado reclutar en nuestro estudio a la mayoría de los pacientes que conforman el nodo de Ataxia de Friedreich establecido en nuestro centro.

Por otro lado, los condicionamientos físicos de estos pacientes, muchos con importante reducción de movilidad y marcada cifoscoliosis, igual que les pasó a otros autores, ha disminuido el número de controles realizados y también han limitado la exploración por Resonancia Magnética Cardíaca.

También hemos de comentar que, probablemente el periodo de estudio tampoco haya sido lo suficientemente largo como para obtener resultados de una forma más clara. La situación física de muchos de ellos y su progresivo e inexorable confinamiento a una silla de ruedas, tampoco hacen fácil un seguimiento a largo plazo.

7. CONCLUSIONES

Capítulo 7

Conclusiones

- 1- En situación basal, aproximadamente el 53 % de los pacientes con AF de nuestra muestra presentó alteraciones sugestivas de afectación cardiaca por la enfermedad.
- 2- En el estudio morfológico cardiaco mediante RM de pacientes con AF, la hipertrofia ventricular fue la anomalía cardiaca observada con mayor frecuencia. Se detectaron valores de hipertrofia en el grosor de la pared posterior (66,7 %), en el grosor del septo interventricular (50 %) y en la masa cardiaca (20 %), comparado con los rangos normales para sexo y edad.
- 3- Se observó en el seguimiento un aumento progresivo de la masa ventricular izquierda de todos los pacientes, que en un contexto de disminución del grosor del septo y del grosor de la pared posterior, sólo podemos explicar como una hipertrofia excéntrica.
- 4- El aumento de masa ventricular izquierda fue mayor en aquellos casos con mayor grado de ataxia de la marcha.
- 5- La disfunción ventricular izquierda sistólica se apreció en un porcentaje clínicamente significativo de pacientes, presentando el 10 % una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50 %.

- 6- Las alteraciones encontradas en resonancia magnética precedieron a las alteraciones del ECG y a las manifestaciones clínicas hasta en un 36,6 % de los casos.
- 7- Todos los casos con fibrosis en el realce tardío miocárdico (10%) se asociaron con peor función cardíaca y mayor grado de hipertrofia o de miocardiopatía dilatada.
- 8- Hay una cierta correlación entre la afectación cardíaca y la genética, observando que los pacientes con mayor número de repetición de tripletes GAA1 (> 600) mostraban mayores valores de masa, grosor de septo interventricular y grosor de pared posterior del ventrículo izquierdo.
- 9- Cuanto peor es la clasificación neurológica mayor es la afectación cardíaca, probablemente asociada a una mayor severidad y tiempo de evolución de la enfermedad.
- 10- Este estudio no permite asegurar que los tratamientos con Riboflavina o Idebenona frenen la progresión de la enfermedad, si bien en algunos casos se observó ligera mejoría, no esperada en una patología de evolución progresiva.

8. BIBLIOGRAFÍA

Capítulo 8

Bibliografía

1. Friedreich, N. Uber degenerative atrophie der spinalen hinterstrange. *Virchows Arch Pathol Anat* (1863).
2. Fogel, B. L. & Perlman, S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol.* **6**, 245-257 (2007).
3. Vankan, P. Prevalence gradients of Friedreich's ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. *J. Neurochem.* **126 Suppl 1**, 11-20 (2013).
4. Schols, L. *et al.* L-carnitine and creatine in Friedreich's ataxia. A randomized, placebo-controlled crossover trial. *J. Neural Transm.* **112**, 789-796 (2005).
5. Bouchard, J. P., Barbeau, A., Bouchard, R., Paquet, M. & Bouchard, R. W. A cluster of Friedreich's ataxia in Rimouski, Quebec. *Can. J. Neurol. Sci.* **6**, 205-208 (1979).
6. Dean, G., Chamberlain, S. & Middleton, L. Friedreich's ataxia in Kathikas-Arodhes, Cyprus. *Lancet* **1**, 587 (1988).
7. Lynch, D. R. & Seyer, L. Friedreich ataxia: new findings, new challenges. *Ann. Neurol.* **76**, 487-488 (2014).
8. Wilson, R. B. Therapeutic developments in Friedreich ataxia. *J. Child Neurol.* **27**, 1212-1216 (2012).
9. Campuzano, V. *et al.* Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* **271**, 1423-1427 (1996).
10. Babcock, M. *et al.* Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin. *Science* **276**, 1709-1712 (1997).
11. Pandolfo, M. Friedreich's ataxia: clinical aspects and pathogenesis. *Semin. Neurol.* **19**, 311-321 (1999).

12. Al-Mahdawi, S. *et al.* GAA repeat expansion mutation mouse models of Friedreich ataxia exhibit oxidative stress leading to progressive neuronal and cardiac pathology. *Genomics* **88**, 580-590 (2006).
13. Pandolfo, M. & Pastore, A. The pathogenesis of Friedreich ataxia and the structure and function of frataxin. *J. Neurol.* **256 Suppl 1**, 9-17 (2009).
14. Cossee, M. *et al.* Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. *Ann. Neurol.* **45**, 200-206 (1999).
15. Filla, A. *et al.* The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am. J. Hum. Genet.* **59**, 554-560 (1996).
16. Giacchetti, M. *et al.* Mitochondrial DNA haplogroups influence the Friedreich's ataxia phenotype. *J. Med. Genet.* **41**, 293-295 (2004).
17. Montermini, L. *et al.* Phenotypic variability in Friedreich ataxia: role of the associated GAA triplet repeat expansion. *Ann. Neurol.* **41**, 675-682 (1997).
18. Labuda, M. *et al.* Unique origin and specific ethnic distribution of the Friedreich ataxia GAA expansion. *Neurology* **54**, 2322-2324 (2000).
19. Pianese, L. *et al.* The effect of parental gender on the GAA dynamic mutation in the FRDA gene. *Am. J. Hum. Genet.* **60**, 460-463 (1997).
20. Montermini, L., Kish, S. J., Jiralerspong, S., Lamarche, J. B. & Pandolfo, M. Somatic mosaicism for Friedreich's ataxia GAA triplet repeat expansions in the central nervous system. *Neurology* **49**, 606-610 (1997).
21. De, B., I *et al.* Progressive GAA expansions in dorsal root ganglia of Friedreich's ataxia patients. *Ann. Neurol.* **61**, 55-60 (2007).
22. Zuhlke, C. H. *et al.* Extension of the mutation spectrum in Friedreich's ataxia: detection of an exon deletion and novel missense mutations. *Eur. J. Hum. Genet.* **12**, 979-982 (2004).
23. Potaman, V. N. *et al.* Length-dependent structure formation in Friedreich ataxia (GAA)_n*(TTC)_n repeats at neutral pH. *Nucleic Acids Res.* **32**, 1224-1231 (2004).
24. Martelli, A. & Puccio, H. Dysregulation of cellular iron metabolism in Friedreich ataxia: from primary iron-sulfur cluster deficit to mitochondrial iron accumulation. *Front Pharmacol.* **5**, 130 (2014).

25. Yandim, C., Natisvili, T. & Festenstein, R. Gene regulation and epigenetics in Friedreich's ataxia. *J. Neurochem.* **126 Suppl 1**, 21-42 (2013).
26. Stewart, V. C., Sharpe, M. A., Clark, J. B. & Heales, S. J. Astrocyte-derived nitric oxide causes both reversible and irreversible damage to the neuronal mitochondrial respiratory chain. *J. Neurochem.* **75**, 694-700 (2000).
27. Halliwell, B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radic. Res.* **31**, 261-272 (1999).
28. Busi, M. V. & Gomez-Casati, D. F. Exploring frataxin function. *IUBMB. Life* **64**, 56-63 (2012).
29. Adinolfi, S., Trifuoggi, M., Politou, A. S., Martin, S. & Pastore, A. A structural approach to understanding the iron-binding properties of phylogenetically different frataxins. *Hum. Mol. Genet.* **11**, 1865-1877 (2002).
30. Dolezal, P. *et al.* Frataxin, a conserved mitochondrial protein, in the hydrogenosome of *Trichomonas vaginalis*. *Eukaryot. Cell* **6**, 1431-1438 (2007).
31. Pastore, A. & Puccio, H. Frataxin: a protein in search for a function. *J. Neurochem.* **126 Suppl 1**, 43-52 (2013).
32. Koutnikova, H. *et al.* Studies of human, mouse and yeast homologues indicate a mitochondrial function for frataxin. *Nat. Genet.* **16**, 345-351 (1997).
33. Condo, I. *et al.* In vivo maturation of human frataxin. *Hum. Mol. Genet.* **16**, 1534-1540 (2007).
34. Rotig, A. *et al.* Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia. *Nat. Genet.* **17**, 215-217 (1997).
35. Martelli, A. *et al.* Frataxin is essential for extramitochondrial Fe-S cluster proteins in mammalian tissues. *Hum. Mol. Genet.* **16**, 2651-2658 (2007).
36. Adinolfi, S. *et al.* Bacterial frataxin CyaY is the gatekeeper of iron-sulfur cluster formation catalyzed by IscS. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **16**, 390-396 (2009).
37. Campanella, A. *et al.* The expression of human mitochondrial ferritin rescues respiratory function in frataxin-deficient yeast. *Hum. Mol. Genet.* **13**, 2279-2288 (2004).

38. Chen, O. S. *et al.* Transcription of the yeast iron regulon does not respond directly to iron but rather to iron-sulfur cluster biosynthesis. *J. Biol. Chem.* **279**, 29513-29518 (2004).
39. Radisky, D. C., Babcock, M. C. & Kaplan, J. The yeast frataxin homologue mediates mitochondrial iron efflux. Evidence for a mitochondrial iron cycle. *J. Biol. Chem.* **274**, 4497-4499 (1999).
40. Tozzi, G. *et al.* Antioxidant enzymes in blood of patients with Friedreich's ataxia. *Arch. Dis. Child* **86**, 376-379 (2002).
41. Hausse, A. O. *et al.* Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart* **87**, 346-349 (2002).
42. Bradley, J. L. *et al.* Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in Friedreich's ataxia. *Hum. Mol. Genet.* **9**, 275-282 (2000).
43. Shoichet, S. A. *et al.* Frataxin promotes antioxidant defense in a thiol-dependent manner resulting in diminished malignant transformation in vitro. *Hum. Mol. Genet.* **11**, 815-821 (2002).
44. Yoon, T. & Cowan, J. A. Frataxin-mediated iron delivery to ferrochelatase in the final step of heme biosynthesis. *J. Biol. Chem.* **279**, 25943-25946 (2004).
45. Huynen, M. A., Snel, B., Bork, P. & Gibson, T. J. The phylogenetic distribution of frataxin indicates a role in iron-sulfur cluster protein assembly. *Hum. Mol. Genet.* **10**, 2463-2468 (2001).
46. Cavadini, P., O'Neill, H. A., Benada, O. & Isaya, G. Assembly and iron-binding properties of human frataxin, the protein deficient in Friedreich ataxia. *Hum. Mol. Genet.* **11**, 217-227 (2002).
47. Yoon, T. & Cowan, J. A. Iron-sulfur cluster biosynthesis. Characterization of frataxin as an iron donor for assembly of [2Fe-2S] clusters in ISU-type proteins. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 6078-6084 (2003).
48. Tan, G. *et al.* Frataxin expression rescues mitochondrial dysfunctions in FRDA cells. *Hum. Mol. Genet.* **10**, 2099-2107 (2001).
49. Wong, A. *et al.* The Friedreich's ataxia mutation confers cellular sensitivity to oxidant stress which is rescued by chelators of iron and calcium and inhibitors of apoptosis. *Hum. Mol. Genet.* **8**, 425-430 (1999).
50. Cossee, M. *et al.* Inactivation of the Friedreich ataxia mouse gene leads to early embryonic lethality without iron accumulation. *Hum. Mol. Genet.* **9**, 1219-1226 (2000).

51. Simon, D. *et al.* Friedreich ataxia mouse models with progressive cerebellar and sensory ataxia reveal autophagic neurodegeneration in dorsal root ganglia. *J. Neurosci.* **24**, 1987-1995 (2004).
52. Koeppen, A. H. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J. Neurol. Sci.* **303**, 1-12 (2011).
53. Ramirez, R. L. *et al.* Pathology of Intercalated Discs in Friedreich Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **66**, 1739-1740 (2015).
54. Koeppen, A. H. *et al.* The pathogenesis of cardiomyopathy in Friedreich ataxia. *PLoS. ONE.* **10**, e0116396 (2015).
55. Raman, S. V., Dickerson, J. A. & Al-Dahhak, R. Myocardial ischemia in the absence of epicardial coronary artery disease in Friedreich's ataxia. *J. Cardiovasc. Magn Reson.* **10**, 15 (2008).
56. Aretz, H. T. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum. Pathol.* **18**, 619-624 (1987).
57. Harding, A. E. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* **104**, 589-620 (1981).
58. Geoffroy, G. *et al.* Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can. J. Neurol. Sci.* **3**, 279-286 (1976).
59. Durr, A. *et al.* Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N. Engl. J. Med.* **335**, 1169-1175 (1996).
60. Pearce, J. M. Friedreich's ataxia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **75**, 688 (2004).
61. Delatycki, M. B. & Corben, L. A. Clinical features of Friedreich ataxia. *J. Child Neurol.* **27**, 1133-1137 (2012).
62. Schulz, J. B., Di Prospero, N. A. & Fischbeck, K. Clinical experience with high-dose idebenone in Friedreich ataxia. *J. Neurol.* **256 Suppl 1**, 42-45 (2009).
63. Cote, M. *et al.* Hemodynamic findings in Friedreich's ataxia. *Can. J. Neurol. Sci.* **3**, 333-336 (1976).
64. Hewer, R. The heart in Friedreich's ataxia. *Br. Heart J.* **31**, 5-14 (1969).
65. Schadt, K. A. *et al.* Cross-sectional analysis of electrocardiograms in a large heterogeneous cohort of Friedreich ataxia subjects. *J. Child Neurol.* **27**, 1187-1192 (2012).

66. Casazza, F. & Morpurgo, M. The varying evolution of Friedreich's ataxia cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* **77**, 895-898 (1996).
67. Dutka, D. P., Donnelly, J. E., Nihoyannopoulos, P., Oakley, C. M. & Nunez, D. J. Marked variation in the cardiomyopathy associated with Friedreich's ataxia. *Heart* **81**, 141-147 (1999).
68. Weidemann, F. *et al.* The heart in Friedreich ataxia: definition of cardiomyopathy, disease severity, and correlation with neurological symptoms. *Circulation* **125**, 1626-1634 (2012).
69. Regner, S. R. *et al.* Analysis of echocardiograms in a large heterogeneous cohort of patients with friedreich ataxia. *Am. J. Cardiol.* **109**, 401-405 (2012).
70. Regner, S. R. *et al.* Friedreich ataxia clinical outcome measures: natural history evaluation in 410 participants. *J. Child Neurol.* **27**, 1152-1158 (2012).
71. Tsou, A. Y. *et al.* Mortality in Friedreich ataxia. *J. Neurol. Sci.* **307**, 46-49 (2011).
72. Hewer, R. L. & Robinson, N. Diabetes mellitus in Friedreich's ataxia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **31**, 226-231 (1968).
73. Finocchiaro, G., Baio, G., Micossi, P., Pozza, G. & Di, D. S. Glucose metabolism alterations in Friedreich's ataxia. *Neurology* **38**, 1292-1296 (1988).
74. Schoenle, E. J. *et al.* Preclinical and manifest diabetes mellitus in young patients with Friedreich's ataxia: no evidence of immune process behind the islet cell destruction. *Diabetologia* **32**, 378-381 (1989).
75. Armstrong, J. S., Khmour, O. & Hecht, S. M. Does oxidative stress contribute to the pathology of Friedreich's ataxia? A radical question. *FASEB J.* **24**, 2152-2163 (2010).
76. Lodi, R. *et al.* Mitochondrial dysfunction in Friedreich's ataxia: from pathogenesis to treatment perspectives. *Free Radic. Res.* **36**, 461-466 (2002).
77. Di Prospero, N. A. *et al.* Safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose idebenone in patients with Friedreich ataxia. *Arch. Neurol.* **64**, 803-808 (2007).
78. Meyer, C. *et al.* Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia-assessment by cardiac MRI. *Mov Disord.* **22**, 1615-1622 (2007).
79. Sugiyama, Y., Fujita, T., Matsumoto, M., Okamoto, K. & Imada, I. Effects of idebenone (CV-2619) and its metabolites on respiratory

- activity and lipid peroxidation in brain mitochondria from rats and dogs. *J. Pharmacobiodyn.* **8**, 1006-1017 (1985).
80. Okamoto, K. *et al.* Effects of 6-(omega-substituted alkyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzoquinones and related compounds on mitochondrial succinate and reduced nicotinamide adenine dinucleotide oxidase systems. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **33**, 3745-3755 (1985).
 81. Suno, M. & Nagaoka, A. Inhibition of lipid peroxidation by a novel compound, idebenone (CV-2619). *Jpn. J. Pharmacol.* **35**, 196-198 (1984).
 82. Parkinson, M. H., Schulz, J. B. & Giunti, P. Co-enzyme Q10 and idebenone use in Friedreich's ataxia. *J. Neurochem.* **126 Suppl 1**, 125-141 (2013).
 83. Meier, T. & Buyse, G. Idebenone: an emerging therapy for Friedreich ataxia. *J. Neurol.* **256 Suppl 1**, 25-30 (2009).
 84. Rustin, P. *et al.* Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet* **354**, 477-479 (1999).
 85. Gonzalez-Cabo, P., Vazquez-Manrique, R. P., Garcia-Gimeno, M. A., Sanz, P. & Palau, F. Frataxin interacts functionally with mitochondrial electron transport chain proteins. *Hum. Mol. Genet.* **14**, 2091-2098 (2005).
 86. Schmucker, S. *et al.* Mammalian frataxin: an essential function for cellular viability through an interaction with a preformed ISCU/NFS1/ISD11 iron-sulfur assembly complex. *PLoS. ONE.* **6**, e16199 (2011).
 87. Pandolfo, M. & Hausmann, L. Deferiprone for the treatment of Friedreich's ataxia. *J. Neurochem.* **126 Suppl 1**, 142-146 (2013).
 88. Sohn, Y. S., Breuer, W., Munnich, A. & Cabantchik, Z. I. Redistribution of accumulated cell iron: a modality of chelation with therapeutic implications. *Blood* **111**, 1690-1699 (2008).
 89. Cooper, J. M. & Schapira, A. H. Friedreich's Ataxia: disease mechanisms, antioxidant and Coenzyme Q10 therapy. *Biofactors* **18**, 163-171 (2003).
 90. Lodi, R. *et al.* Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedreich's ataxia. *Ann. Neurol.* **49**, 590-596 (2001).
 91. Mariotti, C. *et al.* Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology* **60**, 1676-1679 (2003).

92. Zauner M *Monografía Seram: aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética*. Oleaga L & Lafuente J (eds.) (Editorial Panamericana, Madrid,2007).
93. Gili J *Monografía SERAM: aprendiendo los fundamentos de la Resonancia Magnética*. Oleaga L & Lafuente J (eds.) (Editorial Médica Panamericana,2007).
94. Kanal, E. *et al*. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am. J. Roentgenol.* **188**, 1447-1474 (2007).
95. Papalia, F. *et al*. CMR scanning of MR-conditional pacemakers: a 5-year single centre experience. *J. Cardiovasc. Magn Reson.* **17 Suppl 1**,184 (2015).
96. Higgins, C. B. Cardiac imaging. *Radiology* **217**, 4-10 (2000).
97. Gerber, B. L. *et al*. Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art. *J. Cardiovasc. Magn Reson.* **10**, 18 (2008).
98. Davarpanah, A. H. *et al*. Accelerated two- and three-dimensional cine MR imaging of the heart by using a 32-channel coil. *Radiology* **254**, 98-108 (2010).
99. Carr, J. C. *et al*. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology* **219**, 828-834 (2001).
100. Kim, R. J. *et al*. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* **100**, 1992-2002 (1999).
101. Kim, R. J. *et al*. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N. Engl. J. Med.* **343**, 1445-1453 (2000).
102. Gebker, R., Schwitter, J., Fleck, E. & Nagel, E. How we perform myocardial perfusion with cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn Reson.* **9**, 539-547 (2007).
103. von Schulthess, G. K. & Schwitter, J. Cardiac MR imaging: facts and fiction. *Radiology* **218**, 326-328 (2001).
104. Riccabona, M. *et al*. ESPR uroradiology task force and ESUR paediatric working group: imaging and procedural recommendations in paediatric uroradiology, part III. Minutes of the ESPR uroradiology task force minisymposium on intravenous urography, uro-CT and MR-urography in childhood. *Pediatr. Radiol.* **40**, 1315-1320 (2010).

105. Kanda, T. *et al.* Gadolinium deposition in the brain. *Magn Reson. Imaging* **34**, 1346-1350 (2016).
106. McDonald, R. J. *et al.* Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology* **275**, 772-782 (2015).
107. Sandstede, J. J. Assessment of myocardial viability by MR imaging. *Eur. Radiol.* **13**, 52-61 (2003).
108. Shan, K., Constantine, G., Sivananthan, M. & Flamm, S. D. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability. *Circulation* **109**, 1328-1334 (2004).
109. Flacke, S. J., Fischer, S. E. & Lorenz, C. H. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction. *Radiology* **218**, 703-710 (2001).
110. Lima, J. A. *et al.* Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation* **92**, 1117-1125 (1995).
111. Chuang, M. L. *et al.* Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* **35**, 477-484 (2000).
112. Grothues, F. *et al.* Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am. Heart J.* **147**, 218-223 (2004).
113. Jauhiainen, T. *et al.* MR gradient echo volumetric analysis of human cardiac casts: focus on the right ventricle. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **22**, 899-903 (1998).
114. Reiter, G., Reiter, U., Rienmuller, R., Gagarina, N. & Ryabikin, A. On the value of geometry-based models for left ventricular volumetry in magnetic resonance imaging and electron beam tomography: a Bland-Altman analysis. *Eur. J. Radiol.* **52**, 110-118 (2004).
115. Cerqueira, M. D. *et al.* Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* **105**, 539-542 (2002).
116. Devereux, R. B. & Reichek, N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* **55**, 613-618 (1977).

117. Kawel-Boehm, N. *et al.* Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J. Cardiovasc. Magn Reson.* **17**, 29 (2015).
118. Du, B. D. & Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* **5**, 303-311 (1989).
119. Mattar, J. A. A simple calculation to estimate body surface area in adults and its correlation with the Du Bois formula. *Crit Care Med.* **17**, 846-847 (1989).
120. Mosteller, R. D. Simplified calculation of body-surface area. *N. Engl. J. Med.* **317**, 1098 (1987).
121. San Roman, J. A. *et al.* Quantitative analysis of left ventricular function as a tool in clinical research. Theoretical basis and methodology. *Rev. Esp. Cardiol.* **62**, 535-551 (2009).
122. Dawson, D. K. *et al.* Regional thicknesses and thickening of compacted and trabeculated myocardial layers of the normal left ventricle studied by cardiovascular magnetic resonance. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **4**, 139-146 (2011).
123. Maceira, A. M., Prasad, S. K., Khan, M. & Pennell, D. J. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn Reson.* **8**, 417-426 (2006).
124. Maceira, A. M., Prasad, S. K., Khan, M. & Pennell, D. J. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur. Heart J.* **27**, 2879-2888 (2006).
125. Cano, S. J. *et al.* International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS): appropriate for studies of Friedreich's ataxia? *Mov Disord.* **20**, 1585-1591 (2005).
126. Cano, S. J., Riazi, A., Schapira, A. H., Cooper, J. M. & Hobart, J. C. Friedreich's ataxia impact scale: a new measure striving to provide the flexibility required by today's studies. *Mov Disord.* **24**, 984-992 (2009).
127. Metz, G. *et al.* Rating disease progression of Friedreich's ataxia by the International Cooperative Ataxia Rating Scale: analysis of a 603-patient database. *Brain* **136**, 259-268 (2013).
128. Isnard, R. *et al.* Correlation between left ventricular hypertrophy and GAA trinucleotide repeat length in Friedreich's ataxia. *Circulation* **95**, 2247-2249 (1997).

129. Payne, R. M. & Wagner, G. R. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: clinical findings and research. *J. Child Neurol.* **27**, 1179-1186 (2012).
130. Dumont, C. A. *et al.* Interpretation of electrocardiographic abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance. *Eur. Heart J.* **27**, 1725-1731 (2006).
131. Rajagopalan, B. *et al.* Analysis of the factors influencing the cardiac phenotype in Friedreich's ataxia. *Mov Disord.* **25**, 846-852 (2010).
132. Weidemann, F. *et al.* The Heart in Friedreich Ataxia: Definition of Cardiomyopathy, Disease Severity, and Correlation with Neurological Symptoms. *Circulation.* **125**, 1626-1634 (2012).
133. Kipps, A. *et al.* The longitudinal course of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia during childhood. *Pediatr. Cardiol.* **30**, 306-310 (2009).
134. Weidemann, F. *et al.* The cardiomyopathy in Friedreich's ataxia - New biomarker for staging cardiac involvement. *Int. J. Cardiol.* **194**, 50-57 (2015).
135. Pousset, F. *et al.* A 22-Year Follow-up Study of Long-term Cardiac Outcome and Predictors of Survival in Friedreich Ataxia. *JAMA Neurol.* **72**, 1334-1341 (2015).
136. Friedman, L. S. *et al.* Measuring the rate of progression in Friedreich ataxia: implications for clinical trial design. *Mov Disord.* **25**, 426-432 (2010).
137. Alboliras, E. T. *et al.* Spectrum of cardiac involvement in Friedreich's ataxia: clinical, electrocardiographic and echocardiographic observations. *Am. J. Cardiol.* **58**, 518-524 (1986).
138. Peverill, R. E. Staging of cardiomyopathy in Friedreich ataxia. *Int. J. Cardiol.* **202**, 574-575 (2016).
139. El-Hattab, A. W. & Scaglia, F. Mitochondrial Cardiomyopathies. *Front Cardiovasc. Med.* **3**, 25 (2016).
140. Bogaert, J., Goldstein, M., Tannouri, F., Golzarian, J. & Dymarkowski, S. Original report. Late myocardial enhancement in hypertrophic cardiomyopathy with contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* **180**, 981-985 (2003).
141. Pujadas, S. *et al.* [Detection and quantification of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance]. *Rev. Esp. Cardiol.* **60**, 10-14 (2007).

142. Paya, E. *et al.* Variables associated with contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy: clinical implications. *J. Card Fail.* **14**, 414-419 (2008).
143. Rudolph, A. *et al.* Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol* **53**, 284-291 (2009).
144. Rubinshtein, R. *et al.* Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. Heart Fail.* **3**, 51-58 (2010).
145. Sipola, P. *et al.* Cardiac MRI assessed left ventricular hypertrophy in differentiating hypertensive heart disease from hypertrophic cardiomyopathy attributable to a sarcomeric gene mutation. *Eur. Radiol.* **21**, 1383-1389 (2011).
146. Raman, S. V. *et al.* Impaired myocardial perfusion reserve and fibrosis in Friedreich ataxia: a mitochondrial cardiomyopathy with metabolic syndrome. *Eur. Heart J.* **32**, 561-567 (2010).
147. Noureldin, R. A. *et al.* The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn Reson.* **14**, 17 (2012).
148. Jensen, M. K. & Bundgaard, H. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: exemplifying the challenges faced by cardiologists in the management of rare diseases. *Circulation* **125**, 1591-1593 (2012).
149. Parkinson, M. H., Boesch, S., Nachbauer, W., Mariotti, C. & Giunti, P. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J. Neurochem.* **126 Suppl 1**, 103-117 (2013).
150. Bit-Avragim, N. *et al.* The GAA repeat expansion in intron 1 of the frataxin gene is related to the severity of cardiac manifestation in patients with Friedreich's ataxia. *J. Mol. Med. (Berl)* **78**, 626-632 (2001).
151. Pandolfo, M. Friedreich ataxia. *Arch. Neurol.* **65**, 1296-1303 (2008).
152. Ribai, P. *et al.* Neurological, cardiological, and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia during long-term follow-up. *Arch. Neurol.* **64**, 558-564 (2007).
153. Pandolfo, M. Introduction. Idebenone in the treatment of Friedreich ataxia. *J. Neurol.* **256 Suppl 1**, 1-2 (2009).

154. Gonzalez-Cabo, P., Ros, S. & Palau, F. Flavin adenine dinucleotide rescues the phenotype of frataxin deficiency. *PLoS. ONE.* **5**, e8872 (2010).
155. Hart, P. E. *et al.* Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up. *Arch. Neurol.* **62**, 621-626 (2005).
156. Seznec, H. *et al.* Idebenone delays the onset of cardiac functional alteration without correction of Fe-S enzymes deficit in a mouse model for Friedreich ataxia. *Hum. Mol. Genet.* **13**, 1017-1024 (2004).
157. Kutz, K., Drewe, J. & Vankan, P. Pharmacokinetic properties and metabolism of idebenone. *J. Neurol.* **256 Suppl 1**, 31-35 (2009).
158. Arpa, J. *et al.* Triple therapy with darbepoetin alfa, idebenone, and riboflavin in Friedreich's ataxia: an open-label trial. *Cerebellum.* **12**, 713-720 (2013).
159. Arpa, J. *et al.* Triple therapy with deferiprone, idebenone and riboflavin in Friedreich's ataxia - open-label trial. *Acta Neurol. Scand.* **129**, 32-40 (2014).
160. Pineda, M. *et al.* Idebenone treatment in paediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **12**, 470-475 (2008).
161. Jensen, M. K. & Bundgaard, H. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: exemplifying the challenges faced by cardiologists in the management of rare diseases. *Circulation* **125**, 1591-1593 (2012).
162. La, P. A., Jeffries, N., Grow, C., Ravina, B. & Di Prospero, N. A. Predictors of progression in patients with Friedreich ataxia. *Mov Disord.* **23**, 2026-2032 (2008).
163. Silva, M. C. *et al.* Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **49**, 1874-1879 (2007).
164. Weidemann, F. *et al.* The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur. Heart J.* **26**, 1221-1227 (2005).
165. Weidemann, F. *et al.* Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* **119**, 524-529 (2009).
166. Weidemann, F., Niemann, M., Ertl, G. & Stork, S. The different faces of echocardiographic left ventricular hypertrophy: clues to the etiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **23**, 793-801 (2010).

167. Weidemann, F. *et al.* Cardiomyopathy of Friedreich ataxia. *J. Neurochem.* **126 Suppl 1**, 88-93 (2013).
168. Santner, W., Schocke, M., Boesch, S., Nachbauer, W. & Egger, K. A longitudinal VBM study monitoring treatment with erythropoietin in patients with Friedreich ataxia. *Acta Radiol. Short Rep.* **3**, 2047981614531573 (2014).
169. Orsucci, D., Mancuso, M., Ienco, E. C., LoGerfo, A. & Siciliano, G. Targeting mitochondrial dysfunction and neurodegeneration by means of coenzyme Q10 and its analogues. *Curr. Med. Chem.* **18**, 4053-4064 (2011).
170. Mancuso, M., Orsucci, D., Choub, A. & Siciliano, G. Current and emerging treatment options in the management of Friedreich ataxia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **6**, 491-499 (2010).
171. Rinaldi, C. *et al.* Low-dose idebenone treatment in Friedreich's ataxia with and without cardiac hypertrophy. *J. Neurol.* **256**, 1434-1437 (2009).
172. Lagedrost, S. J. *et al.* Idebenone in Friedreich ataxia cardiomyopathy-results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am. Heart J.* **161**, 639-645 (2011).
173. Lynch, D. R., Perlman, S. L. & Meier, T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in friedreich ataxia. *Arch. Neurol.* **67**, 941-947 (2010).
174. Patel, M. *et al.* Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **3**, 684-694 (2016).
175. Pandolfo, M. Drug Insight: antioxidant therapy in inherited ataxias. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* **4**, 86-96 (2008).
176. Pandolfo, M. Friedreich ataxia: new pathways. *J. Child Neurol.* **27**, 1204-1211 (2012).
177. Gottesfeld, J. M. Small molecules affecting transcription in Friedreich ataxia. *Pharmacol. Ther.* **116**, 236-248 (2007).
178. Perdomini, M. *et al.* Prevention and reversal of severe mitochondrial cardiomyopathy by gene therapy in a mouse model of Friedreich's ataxia. *Nat. Med.* **20**, 542-547 (2014).
179. Pandolfo, M. *et al.* Deferiprone in Friedreich ataxia: a 6-month randomized controlled trial. *Ann. Neurol.* **76**, 509-521 (2014).

180. Goncalves, S., Paupe, V., Dassa, E. P. & Rustin, P. Deferiprone targets aconitase: implication for Friedreich's ataxia treatment. *BMC. Neurol.* **8**, 20 (2008).
181. Kruger, P. C. *et al.* Abundance and Significance of Iron, Zinc, Copper, and Calcium in the Hearts of Patients With Friedreich Ataxia. *Am. J. Cardiol.* **118**, 127-131 (2016).
182. McCormick, A. *et al.* Cardiac transplantation in Friedreich Ataxia: Extended follow-up. *J. Neurol. Sci.* **375**, 471-473 (2017).
183. Khonsari, H. *et al.* Lentivirus-mediated frataxin gene delivery reverses genome instability in Friedreich ataxia patient and mouse model fibroblasts. *Gene Ther.* **23**, 846-856 (2016).
184. Lynch, D. R. *et al.* Management and therapy for cardiomyopathy in Friedreich's ataxia. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* **10**, 767-777 (2012).

9. ANEXO

Capítulo 9

Anexo

9.1. Información al paciente con ataxia

INFORMACIÓN AL PACIENTE EN ESTUDIO DE ATAXIA. Se le van a realizar una serie de pruebas necesarias para su diagnóstico.				
PRUEBAS	PREPARACIÓN PREVIA	HORARIO/LUGAR	CUIDADO POSTERIOR	DIETA ACTIVIDAD
ANÁLISIS de SANGRE Se realiza para contar el número de células de la sangre y para medir iones, glucosa y lípidos. Además para verificar posible causa del problema se determina anticuerpos y sustancias en sang La sangre se extrae de una vena del brazo. 	Debe estar en ayunas 12 horas antes (preferible a partir de las 24:00 horas de la noche anterior) 	A partir de las 8,00 h acudirá según se le indique, a extracciones de su hospital 	Presionar en el punto de extracción 5 minutos para evitar la formación de hematomas. 	HABITUAL
RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) Y TOMOGRAFÍA COMPUTADA Es un procedimiento no invasivo, que no emite radiación, pues utiliza imanes y ondas de radio potentes para elaborar imágenes claras y detalladas del cerebro y la médula espinal. En niños menores de 10 años es posible que se requiera sedación o anestesia ya que en la RNM hay que permanecer sin moverse 20 minutos aproximadamente. 	No coma desde seis horas antes de la prueba.  Se le entrega el documento de consentimiento informado. No lleve objetos metálicos (anillos, collares, pendientes...) durante la exploración. Debe permanecer quieto durante la prueba 	Radiología Requiere cita previa. 	No se necesita ninguno 	HABITUAL
ELECTROFISIOLOGÍA (EMG) En este procedimiento se colocan unos electrodos sobre la piel para evaluar la función de los nervios y los músculos. No requiere sedación y el procedimiento suele ser ligeramente molesto 	Informar al médico si Ud. está tomando aspirina o anticoagulantes o si tiene hemofilia. Generalmente no se requiere preparación especial. El paciente puede desayunar. 	Requiere cita previa. 	No se necesita ninguno 	HABITUAL
INFORMACIÓN AL PACIENTE EN ESTUDIO DE ATAXIA. Se le van a realizar una serie de pruebas necesarias para su diagnóstico.				
ESTUDIO OFTALMOLÓGICO Es un procedimiento por el que estudia 	No requiere preparación previa.	Requiere cita previa.  Se realiza en el hospital, después de la prueba tendrá visión borrosa varias horas	Tras el examen se procurará evitar actividad que requieran buena visión (conducción, lectura, etc)	HABITUAL
EXPLORACIÓN OTONEUROLÓGICA	No requiere preparación previa.	Requiere cita previa.  Se realiza en el hospital, después de la prueba tendrá visión borrosa varias horas		HABITUAL
ESTUDIO GENÉTICO A través de una análisis de sangre se analiza el carotipo y el estudio genético de posibles mutaciones que confirmen la enfermedad 	No requiere preparación previa. El paciente puede desayunar	Requiere cita previa. Se realiza en genética de la Fundación Jiménez Díaz 	Ninguno	HABITUAL
ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO A través de una entrevista se llevan a cabo pruebas verbales y manuales valorándose la capacidad intelectual del paciente y sus funciones neuropsicológicas 	No requiere preparación previa. El paciente puede desayunar	Requiere cita previa. Se realiza en el hospital 	Ninguno	HABITUAL
ESTUDIO CARDIOLÓGICO	No requiere preparación previa. El paciente puede desayunar	Requiere cita previa. Se realiza en el hospital 	Ninguno	HABITUAL

9.2. Consentimiento Informado

 <p>Hospital Universitario La Paz SaludMadrid</p> <p>Paseo de la Castellana, 261 28046 MADRID 91 727 70 00</p>	ETIQUETA (EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)		¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY? Aunque en casos concretos pueden existir otras opciones diagnósticas que no necesiten contraste (GADOLINIO), la información obtenida puede ser menor o incluso insuficiente.		
	NOMBRE: _____ PROCEDENCIA (CAMA): _____ NHC: _____ FECHA: ____/____/____ GÉNERO: _____		¿Nos AUTORIZA? Por este documento solicitamos su autorización para realizar al paciente la intervención, y usar imágenes e información de la Historia Clínica del paciente con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. Su anonimato será respetado.		
CONSENTIMIENTO INFORMADO IDENTIFICACIÓN: G-RAD-018		SERVICIO DE RADIODIAGNÓSTICO, HOSPITAL GENERAL E INFANTIL		DECLARACIONES Y FIRMAS	
EXPLORACIÓN DE RESONANCIA MAGNÉTICA CON GADOLINIO INTRAVENOSO					
¿QUÉ LE VAMOS A HACER?					
1. Descripción del procedimiento • En qué consiste: en un medio de diagnóstico por imagen, que nos permite detectar y estudiar múltiples tipos de enfermedades en distintas partes del cuerpo. No utiliza radiación, pero el paciente debe introducirse en un campo magnético, que es producido por un gran imán. El ruido que se escucha durante la exploración indica que se están obteniendo datos en esos momentos, por lo que es necesario no moverse y seguir las indicaciones del personal que lo realiza. • Cómo se realiza: para observar con mayor claridad los órganos internos del paciente y saber si presentan lesiones, puede ser necesaria la inyección de una sustancia (medio de contraste paramagnético o GADOLINIO) en una vena. • Cuánto dura: es variable, según la zona del cuerpo que se estudie o el tipo de lesión que se observe; en general, aproximadamente 40 minutos. 2. Qué objetivos persigue: obtener el diagnóstico y/o orientar el tratamiento de la enfermedad.					
¿QUÉ RIESGOS TIENE?					
1. Riesgos generales: • Por la técnica: en más del 96 % de los casos esta inyección no produce molestia alguna, salvo la de la punción. Excepcionalmente puede salirse de la vena provocando hinchazón y molestias locales. • Por el medio de contraste: - Reacciones leves: son las más frecuentes. Ocurren en el 2- 4% de los casos, y consisten en náuseas, vómitos, dolor de cabeza, mareos, picores; o bien irritaciones en la zona de inyección, como sensación de calor o frío, enrojecimientos en la piel. Estos síntomas, aunque son desagradables, o no precisan tratamiento o se corrigen fácilmente con la medicación adecuada. - Reacciones graves (anafilactoides): se dan en aproximadamente 1 de cada 450.000 personas a las que se administra contraste. En ellas se incluyen la dificultad respiratoria, alteraciones del ritmo cardíaco, convulsiones o pérdida de conciencia. Suelen corregirse con tratamiento adecuado pero, excepcionalmente, pueden poner en peligro la vida del paciente. 2. Riesgos personalizados: ES MUY IMPORTANTE QUE NO AVISE ANTES DE LA PRUEBA SI EL PACIENTE: • Tiene circunstancias personales específicas que conllevan riesgos como: ser portador de marcapasos, prótesis metálicas de algún tipo, fragmentos de metal introducidos en el cuerpo en accidentes, etc. DEBE NOTIFICARLO DE INMEDIATO ANTES DE ENTRAR EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA. • Puede estar embarazada o cree que puede estarlo. • Ha tenido previamente una reacción a un medio de contraste o a algún otro medicamento, ya que aumentan las posibilidades de que vuelva a suceder. • Es asmático o padece otras alergias severas, enfermedades importantes del corazón... • Si tiene insuficiencia renal, pues se ha comunicado la existencia de una enfermedad (fibrosis sistémica nefrogénica) relacionada con el uso de Gadolinio en pacientes con insuficiencia renal. En niños pequeños, por su inmadurez renal, podría existir cierto riesgo al administrar Gadolinio, por lo que el facultativo se lo propondrá cuando lo crean necesario, valorando si el beneficio del contraste es mayor que el posible riesgo de su uso. Además de los riesgos anteriormente citados por las enfermedades que padece puede presentar otras complicaciones...					
3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo: El diagnóstico de la posible enfermedad.					
07.00					
			1. Relativo al paciente: D./Dña. _____ con D.N.I. _____ He sido informado/a suficientemente de la intervención que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha intervención por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores. Se que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención con fines docentes y científicos. Firma del paciente: _____ Fecha: ____/____/____		
			2. Relativo al médico que solicita: Dr./Dña. _____ he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles. Firma del médico: _____ Fecha: ____/____/____		
			3. Relativo al médico que realiza: Dr./Dña. _____ he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles. Firma del médico: _____ Fecha: ____/____/____		
			4. Relativo a los familiares y tutores: El paciente D./Dña. _____ no tiene capacidad para decidir en este momento. D./Dña. _____ con D.N.I. _____ y en calidad de _____ he sido informado/a suficientemente de la intervención que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno. Firma del tutor o familiar: _____ Fecha: ____/____/____		
07.00					

9.3. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica



INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del **Dr. Emilio Cuesta López** del Servicio de Radiología del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado **‘RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA Y ATAXIA DE FRIEDREICH. SEGUIMIENTO CARDÍACO DE LAS TERAPIAS ANTIOXIDANTES’**, código HULP: PI-1297,

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento de confidencialidad y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el Dr. Emilio Cuesta López del Servicio de Radiología del Hospital Universitario "La Paz", como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 11 de abril de 2012



Firmado: Don Antonio Gil Aguado

9.4. Formulario recogida de datos (basal y control)

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px; text-align: center;"> ATAXIA DE FRIEDREICH - BASAL </div> <p>NOMBRE: _____ NHC: _____ EDAD: _____ PESO: _____ TALLA: _____ Nº RM: _____ ECOCARDIO: _____</p> <p>FREC. CARDIACA: _____ RITMO SINUSAL: Si / No</p> <p>SÍNTOMAS CARDIACOS: No / Si:</p> <p>EDAD INICIO ATAXIA: _____</p> <p>DURACIÓN SÍNTOMAS ATAXIA en el momento del estudio (años): _____</p> <p>ELECTROCARDIOGRAMA: _____</p> <p>Parámetros clínicos</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Numero de historia</td><td></td></tr> <tr><td>Edad</td><td></td></tr> <tr><td>Edad de inicio de la clínica</td><td></td></tr> <tr><td>Sexo</td><td></td></tr> <tr><td>Repetición del triplete GAA</td><td></td></tr> <tr><td>Repetición del triplete GAA en el alelo I del cromosoma 9</td><td></td></tr> <tr><td>Repetición del triplete GAA en el alelo II del cromosoma 9</td><td></td></tr> <tr><td>Tratamiento</td><td></td></tr> <tr><td>Hipertensión arterial</td><td></td></tr> <tr><td>Síntomas cardiacos</td><td></td></tr> <tr><td>Ritmo cardiaco</td><td></td></tr> <tr><td>Arritmia</td><td></td></tr> <tr><td>Disfunción valvular</td><td></td></tr> <tr><td>Disfunción ventricular</td><td></td></tr> </table>	Numero de historia		Edad		Edad de inicio de la clínica		Sexo		Repetición del triplete GAA		Repetición del triplete GAA en el alelo I del cromosoma 9		Repetición del triplete GAA en el alelo II del cromosoma 9		Tratamiento		Hipertensión arterial		Síntomas cardiacos		Ritmo cardiaco		Arritmia		Disfunción valvular		Disfunción ventricular		<p>Estudio RM basal (VI)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Numero de RM basal</td><td></td></tr> <tr><td>Fecha de RM basal</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telediastólico del VI (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telesistólico del VI (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen / Latido del VI (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Gasto cardiaco del VI (l)</td><td></td></tr> <tr><td>Fracción de eyección del VI (%)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telediastólico normalizado del VI (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telesistólico normalizado del VI (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Masa en diástole del VI (gr)</td><td></td></tr> <tr><td>Grosor del septo interventricular (mm)</td><td></td></tr> <tr><td>Grosor de la pared posterior (mm)</td><td></td></tr> <tr><td>Realce tardío de gadolinio</td><td></td></tr> <tr><td>Localización del realce tardío</td><td></td></tr> </table> <p>Estudio RM basal (VD)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Numero de RM basal</td><td></td></tr> <tr><td>Fecha de RM basal</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telediastólico del VD (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telesistólico del VD (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen / Latido del VD (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Gasto cardiaco del VD (l)</td><td></td></tr> <tr><td>Fracción de eyección del VD (%)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telediastólico normalizado del VD (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telesistólico normalizado del VD (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Realce tardío de gadolinio</td><td></td></tr> <tr><td>Localización del realce tardío</td><td></td></tr> </table>	Numero de RM basal		Fecha de RM basal		Volumen telediastólico del VI (ml)		Volumen telesistólico del VI (ml)		Volumen / Latido del VI (ml)		Gasto cardiaco del VI (l)		Fracción de eyección del VI (%)		Volumen telediastólico normalizado del VI (ml)		Volumen telesistólico normalizado del VI (ml)		Masa en diástole del VI (gr)		Grosor del septo interventricular (mm)		Grosor de la pared posterior (mm)		Realce tardío de gadolinio		Localización del realce tardío		Numero de RM basal		Fecha de RM basal		Volumen telediastólico del VD (ml)		Volumen telesistólico del VD (ml)		Volumen / Latido del VD (ml)		Gasto cardiaco del VD (l)		Fracción de eyección del VD (%)		Volumen telediastólico normalizado del VD (ml)		Volumen telesistólico normalizado del VD (ml)		Realce tardío de gadolinio		Localización del realce tardío	
Numero de historia																																																																															
Edad																																																																															
Edad de inicio de la clínica																																																																															
Sexo																																																																															
Repetición del triplete GAA																																																																															
Repetición del triplete GAA en el alelo I del cromosoma 9																																																																															
Repetición del triplete GAA en el alelo II del cromosoma 9																																																																															
Tratamiento																																																																															
Hipertensión arterial																																																																															
Síntomas cardiacos																																																																															
Ritmo cardiaco																																																																															
Arritmia																																																																															
Disfunción valvular																																																																															
Disfunción ventricular																																																																															
Numero de RM basal																																																																															
Fecha de RM basal																																																																															
Volumen telediastólico del VI (ml)																																																																															
Volumen telesistólico del VI (ml)																																																																															
Volumen / Latido del VI (ml)																																																																															
Gasto cardiaco del VI (l)																																																																															
Fracción de eyección del VI (%)																																																																															
Volumen telediastólico normalizado del VI (ml)																																																																															
Volumen telesistólico normalizado del VI (ml)																																																																															
Masa en diástole del VI (gr)																																																																															
Grosor del septo interventricular (mm)																																																																															
Grosor de la pared posterior (mm)																																																																															
Realce tardío de gadolinio																																																																															
Localización del realce tardío																																																																															
Numero de RM basal																																																																															
Fecha de RM basal																																																																															
Volumen telediastólico del VD (ml)																																																																															
Volumen telesistólico del VD (ml)																																																																															
Volumen / Latido del VD (ml)																																																																															
Gasto cardiaco del VD (l)																																																																															
Fracción de eyección del VD (%)																																																																															
Volumen telediastólico normalizado del VD (ml)																																																																															
Volumen telesistólico normalizado del VD (ml)																																																																															
Realce tardío de gadolinio																																																																															
Localización del realce tardío																																																																															
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px; text-align: center;"> ATAXIA DE FRIEDREICH - SEGUIMIENTO </div> <p>NOMBRE: _____ NHC: _____ EDAD: _____ PESO: _____ TALLA: _____ Nº RM: _____ ECOCARDIO: _____</p> <p>FREC. CARDIACA: _____ RITMO SINUSAL: Si / No</p> <p>SÍNTOMAS CARDIACOS: No / Si:</p> <p>EDAD INICIO ATAXIA: _____</p> <p>DURACIÓN SÍNTOMAS ATAXIA en el momento del estudio (años): _____</p> <p>ELECTROCARDIOGRAMA: _____</p> <p>Parámetros clínicos</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Numero de historia</td><td></td></tr> <tr><td>Edad</td><td></td></tr> <tr><td>Edad de inicio de la clínica</td><td></td></tr> <tr><td>Sexo</td><td></td></tr> <tr><td>Repetición del triplete GAA</td><td></td></tr> <tr><td>Repetición del triplete GAA en el alelo I del cromosoma 9</td><td></td></tr> <tr><td>Repetición del triplete GAA en el alelo II del cromosoma 9</td><td></td></tr> <tr><td>Tratamiento</td><td></td></tr> <tr><td>Hipertensión arterial</td><td></td></tr> <tr><td>Síntomas cardiacos</td><td></td></tr> <tr><td>Ritmo cardiaco</td><td></td></tr> <tr><td>Arritmia</td><td></td></tr> <tr><td>Disfunción valvular</td><td></td></tr> <tr><td>Disfunción ventricular</td><td></td></tr> </table>	Numero de historia		Edad		Edad de inicio de la clínica		Sexo		Repetición del triplete GAA		Repetición del triplete GAA en el alelo I del cromosoma 9		Repetición del triplete GAA en el alelo II del cromosoma 9		Tratamiento		Hipertensión arterial		Síntomas cardiacos		Ritmo cardiaco		Arritmia		Disfunción valvular		Disfunción ventricular		<p>Estudio RM Seguimiento (VI)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Numero de RM Seguimiento</td><td></td></tr> <tr><td>Fecha de RM Seguimiento</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telediastólico del VI (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telesistólico del VI (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen / Latido del VI (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Gasto cardiaco del VI (l)</td><td></td></tr> <tr><td>Fracción de eyección del VI (%)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telediastólico normalizado del VI (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telesistólico normalizado del VI (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Masa en diástole del VI (gr)</td><td></td></tr> <tr><td>Grosor del septo interventricular (mm)</td><td></td></tr> <tr><td>Grosor de la pared posterior (mm)</td><td></td></tr> <tr><td>Realce tardío de gadolinio</td><td></td></tr> <tr><td>Localización del realce tardío</td><td></td></tr> </table> <p>Estudio RM Seguimiento (VD)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Numero de RM Seguimiento</td><td></td></tr> <tr><td>Fecha de RM Seguimiento</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telediastólico del VD (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telesistólico del VD (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen / Latido del VD (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Gasto cardiaco del VD (l)</td><td></td></tr> <tr><td>Fracción de eyección del VD (%)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telediastólico normalizado del VD (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Volumen telesistólico normalizado del VD (ml)</td><td></td></tr> <tr><td>Realce tardío de gadolinio</td><td></td></tr> <tr><td>Localización del realce tardío</td><td></td></tr> </table>	Numero de RM Seguimiento		Fecha de RM Seguimiento		Volumen telediastólico del VI (ml)		Volumen telesistólico del VI (ml)		Volumen / Latido del VI (ml)		Gasto cardiaco del VI (l)		Fracción de eyección del VI (%)		Volumen telediastólico normalizado del VI (ml)		Volumen telesistólico normalizado del VI (ml)		Masa en diástole del VI (gr)		Grosor del septo interventricular (mm)		Grosor de la pared posterior (mm)		Realce tardío de gadolinio		Localización del realce tardío		Numero de RM Seguimiento		Fecha de RM Seguimiento		Volumen telediastólico del VD (ml)		Volumen telesistólico del VD (ml)		Volumen / Latido del VD (ml)		Gasto cardiaco del VD (l)		Fracción de eyección del VD (%)		Volumen telediastólico normalizado del VD (ml)		Volumen telesistólico normalizado del VD (ml)		Realce tardío de gadolinio		Localización del realce tardío	
Numero de historia																																																																															
Edad																																																																															
Edad de inicio de la clínica																																																																															
Sexo																																																																															
Repetición del triplete GAA																																																																															
Repetición del triplete GAA en el alelo I del cromosoma 9																																																																															
Repetición del triplete GAA en el alelo II del cromosoma 9																																																																															
Tratamiento																																																																															
Hipertensión arterial																																																																															
Síntomas cardiacos																																																																															
Ritmo cardiaco																																																																															
Arritmia																																																																															
Disfunción valvular																																																																															
Disfunción ventricular																																																																															
Numero de RM Seguimiento																																																																															
Fecha de RM Seguimiento																																																																															
Volumen telediastólico del VI (ml)																																																																															
Volumen telesistólico del VI (ml)																																																																															
Volumen / Latido del VI (ml)																																																																															
Gasto cardiaco del VI (l)																																																																															
Fracción de eyección del VI (%)																																																																															
Volumen telediastólico normalizado del VI (ml)																																																																															
Volumen telesistólico normalizado del VI (ml)																																																																															
Masa en diástole del VI (gr)																																																																															
Grosor del septo interventricular (mm)																																																																															
Grosor de la pared posterior (mm)																																																																															
Realce tardío de gadolinio																																																																															
Localización del realce tardío																																																																															
Numero de RM Seguimiento																																																																															
Fecha de RM Seguimiento																																																																															
Volumen telediastólico del VD (ml)																																																																															
Volumen telesistólico del VD (ml)																																																																															
Volumen / Latido del VD (ml)																																																																															
Gasto cardiaco del VD (l)																																																																															
Fracción de eyección del VD (%)																																																																															
Volumen telediastólico normalizado del VD (ml)																																																																															
Volumen telesistólico normalizado del VD (ml)																																																																															
Realce tardío de gadolinio																																																																															
Localización del realce tardío																																																																															