

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA EFICIENTE EN LA SOSPECHA DE SOBRECARGA FÉRRICA

AUTORA

IRATXE URRETA BARALLOBRE

Directores

Dr José Ignacio Emparanza Knörr

Dr José Ramón Sáenz Domínguez

2017

Esta tesis ha sido desarrollada, parcialmente, gracias a la beca concedida por los proyectos *Bottom-Up* dentro de la línea de contratación del Contrato Programa (CP) 2015.
Delegación Territorial de Gipuzkoa. Departamento de Salud.

***“Vive como si fueras a morir mañana,
aprende como si fueras a vivir para siempre”***

GHANDI

Para mis aïtas

Aunque no os lo diga os quiero muchísimo.

AGRADECIMIENTOS

Los que me conocéis ya sabréis que sin duda esta es la parte que más me ha costado escribir.

En primer lugar quiero dar las gracias a mis directores de tesis y en especial a Jose Ignacio Emparanza a quien considero mi mentor. Gracias por tu exigencia, gracias por tus lecciones, gracias por tu apoyo, gracias por tus consejos. Espero poder seguir aprendiendo de ti muchos años más.

En segundo lugar gracias a mis compañeras y amigas MJ y Mayte, vosotras hacéis que el día a día en el trabajo sea además divertido.

Gracias a las chicas de la biblioteca Mari Mar, Eukene y Koro por vuestro apoyo y ayuda en todo lo que he necesitado.

Quisiera agradecer a todos los profesionales que han participado directa o indirectamente en la tesis (a los hematólogos, digestólogos, radiólogos, técnicos, enfermer@s), vosotros habéis sido la pieza clave para este trabajo.

Esta tesis no hubiera sido posible sin los maravillosos compañeros de las ferrocaminas, gracias por transmitirme vuestro entusiasmo, vuestros conocimientos y sobre todo vuestro apoyo.

Gracias a ti Toni por darme esa paz interior que tanto necesitaba y sobre todo por demostrarme día a día que todo se puede lograr. No sabes lo feliz que me siento de que formes parte de mi vida.

Muchas gracias a mi pitufita Aroa, porque desde que naciste me has hecho ser mejor persona.

Y por último mi agradecimiento a Artetxe, los comienzos a tu lado fueron muy duros, pero merecieron la pena.

Gracias a todos aquellos con los que me he topado durante estos años, porque seguro que de cada uno he aprendido algo.

TABLA DE CONTENIDO

Introducción	21
Metabolismo del hierro	23
1. Absorción intestinal del hierro	24
2. Transporte de hierro y almacenamiento.....	26
3. Regulación del hierro sistémico	26
4. Repercusión clínica de las alteraciones en el metabolismo del hierro	27
Causas de la sobrecarga férrica	27
Consecuencias almacenamiento excesivo de hierro.....	28
Diagnóstico de la sobrecarga de hierro.....	29
1. Marcadores indirectos de sobrecarga de hierro.....	29
1.1. Índice de saturación de la transferrina	30
1.2. Ferritina	30
1.2.1. Causas de hiperferritinemia.....	31
2. Estudio genético.....	34
3. Cuantificación de la concentración de hierro hepático	36
3.1. Biopsia hepática	37
3.2. Técnica de imagen por resonancia magnética (rm) ...	38
Tratamiento de la sobrecarga de hierro	40
1. Flebotomías o sangrías.....	40
2. Quelantes del hierro	41
Algoritmos en la literatura	42
Hipótesis y objetivos	45
Material y métodos	49

Fase de derivación/ creación del algoritmo.....	51
1. Diseño.....	51
2. Sujetos de estudio.....	51
2.1. Criterios de inclusión.	51
2.2. Criterios de exclusión.	51
3. Variables incluidas en el estudio:.....	52
3.1. Depósito de hierro.....	52
3.2. Datos de anamnesis y exploración física.....	52
3.3. Parámetros analíticos.	53
Recogida de datos y análisis estadístico.....	54
Fase de validación externa del algoritmo.....	56
1. Diseño.....	56
2. Sujetos de estudio.....	56
2.1. Criterios de inclusión.	56
2.2. Criterios de exclusión.	56
3. Variables incluidas en el estudio.....	56
3.1. Depósito de hierro hepático.....	56
3.2. Datos de anamnesis y exploración física.....	57
3.3. Parámetros analíticos.	57
3.4. Depósito de grasa en hígado.	58
3.5. Síndrome metabólico.	58
Recogida de datos y analisis estadístico.....	59
Resultados	61
Descripción de la cohorte de derivación.....	63
1. Marcadores bioquímicos.....	63
2. Marcadores genéticos.....	65

3. Depósito hepático	65
elaboración de los algoritmos	68
1. Algoritmo para alta sobrecarga $ihh > 1,9$ y oms	68
2. Algoritmo para alta sobrecarga $ihh > 1,9$ y coihs	73
3. Algoritmo para sobrecarga significativa $rm > 60 \mu\text{mol/gr}$ y oms.....	81
4. Algoritmo para sobrecarga significativa $rm > 60 \mu\text{mol/gr}$ y cosh.....	87
Descripción de la cohorte de validación.....	95
1. Marcadores bioquímicos. hemograma.....	95
2. Marcadores genéticos.....	97
3. Depósito hepático	97
4. Síndrome metabólico y esteatosis.....	97
5. Análisis comparativo síndrome metabólico-estatois-hierro hepático.....	98
Validación de los algoritmos	100
1. Validación del algoritmo para alta sobrecarga $ihh > 1,9$ y criterios oms.....	100
2. Validación del algoritmo para alta sobrecarga $ihh > 1,9$ y coihs	102
3. Validación del algoritmo para sobrecarga significativa $rm > 60 \mu\text{mol/gr}$ y oms.....	105
4. Validación del algoritmo para sobrecarga significativa $rm > 60 \mu\text{mol/gr}$ y cosh	108
5. Árboles de decisión	111
Discusión	117
Mutaciones genéticas.....	120
Marcadores séricos	121

Combinación de los marcadores séricos y genéticos.....	122
Eficacia de los algoritmos.....	123
Síndrome metabólico (sm) y esteatosis	125
Conclusiones	127
Referencias	131

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1: Ciclo corporal del hierro</i>	24
<i>Figura 2: Absorción intestinal del hierro (RT: receptor de transferrina; DMT1: transportador de metales divalentes; HFE: proteína HFE).</i>	25
<i>Figura 3: Frecuencia del alelo C282Y en diferentes regiones Europeas</i>	36
<i>Figura 4: A: Imagen de RM en paciente con HH.</i>	39
<i>Figura 5: Distribución en porcentaje del IST</i>	66
<i>Figura 6: Distribución en porcentaje de la ferritina por sexos</i>	67
<i>Figura 7: Distribución en porcentaje de la CHH en RM</i>	67
<i>Figura 8: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de alta sobrecarga férrica hepática (IHH>1,9) y COMS.....</i>	72
<i>Figura 9: Algoritmo diagnóstico de alta sobrecarga de hierro hepático (IHH>1,9) y COMS</i>	73
<i>Figura 10: Curva ROC del IST para discriminar alta sobrecarga de hierro hepático (IHH>1,9)</i>	74
<i>Figura 11: Diagrama de puntos de la clasificación para IST >638 (CoIHH)</i>	74
<i>Figura 12: Curva ROC de la ferritina para alta sobrecarga hepático (IHH>1,9) en los hombres (CoIHH)</i>	75
<i>Figura 13: Diagrama de puntos de la clasificación para Ferritina >900 en hombres (CoIHH)</i>	75
<i>Figura 14: Curva ROC de la ferritina para discriminar alta sobrecarga de hierro hepático (IHH>1,9) en las mujeres</i>	76
<i>Figura 15: Diagrama de puntos de clasificación para ferritina >228 en mujeres (CoIHH)</i>	76
<i>Figura 16: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de alta sobrecarga férrica hepática (IHH>1,9) y CoIHH</i>	79
<i>Figura 17: Algoritmo diagnóstico de alta sobrecarga de hierro hepático y CoIHH</i>	80
<i>Figura 18: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de sobrecarga significativa férrica hepática y COMS</i>	85
<i>Figura 19: Algoritmo diagnóstico de sobrecarga significativa de hierro RM>60 y COMS</i>	86
<i>Figura 20: Curva ROC del IST para discriminar sobrecarga significativa de hierro hepático (RM>60)</i>	87
<i>Figura 21: Diagrama de puntos de la clasificación para IST>62 (CoSSH)</i>	88

<i>Figura 22: Curva ROC de la ferritina para discriminar sobrecarga significativa de hierro hepático (RM>60) en los hombres</i>	89
<i>Figura 23: Diagrama de puntos de la clasificación para ferritina>922(CoSSH)</i>	89
<i>Figura 24: Curva ROC de la ferritina para discriminar sobrecarga significativa de hierro hepático (RM>60) en las mujeres</i>	90
<i>Figura 25: Diagrama de puntos de la clasificación para ferritina>228(CoSSH)</i>	90
<i>Figura 26: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de sobrecarga significativa férrica hepática (RM>60 $\mu\text{mol/gr}$) y CoSSH</i>	93
<i>Figura 27: Algoritmo diagnóstico de sobrecarga significativa de hierro y CoSSH</i>	94
<i>Figura 28: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de alta sobrecarga de hierro (IHH>1,9) y COMS</i>	101
<i>Figura 29: Validación del algoritmo diagnóstico de alta sobrecarga de hierro y COMS</i>	102
<i>Figura 30: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de alta sobrecarga de hierro (IHH>1,9) y CoIHH</i>	103
<i>Figura 31: Validación del algoritmo diagnóstico de alta sobrecarga de hierro y CoIHH</i>	105
<i>Figura 32: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de sobrecarga significativa (RM>60$\mu\text{mol/gr}$) y COMS</i>	106
<i>Figura 33: Validación del algoritmo diagnóstico de alta sobrecarga de hierro y COMS</i>	107
<i>Figura 34: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de sobrecarga significativa RM>60 $\mu\text{mol/gr}$ y CoSSH</i>	109
<i>Figura 35: Validación del algoritmo diagnóstico de alta sobrecarga de hierro y CoSSH</i>	110
<i>Figura 36: Árbol de decisión con los puntos de corte de los marcadores séricos de la OMS</i>	115
<i>Figura 37: Árbol de decisión con los puntos de corte de los marcadores séricos CoIHH</i>	116

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1: causas de hiperferritinemia.</i>	34
<i>Tabla 2: Factores de riesgo con los puntos de corte utilizados para diagnóstico de síndrome metabólico</i>	59
<i>Tabla 3: Características de los pacientes remitidos para estudio de sobrecarga férrica (n=242)</i>	64
<i>Tabla 4: Variables cuantitativas de los 242 individuos de la cohorte de derivación</i>	65
<i>Tabla 5: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos para diagnóstico de alta sobrecarga férrica hepática (IHH>1,9) y COMS</i>	69
<i>Tabla 6: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores genéticos para diagnóstico de alta sobrecarga férrica hepática (IHH>1,9) y COMS.</i>	70
<i>Tabla 7: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos combinados con los genéticos para diagnóstico de alta sobrecarga férrica hepática (IHH>1,9) y COMS</i>	71
<i>Tabla 8: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos para alta sobrecarga férrica hepática (IHH>1,9) y CoIHH</i>	77
<i>Tabla 9: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos combinados con los genéticos para diagnóstico de alta sobrecarga férrica hepática (IHH>1,9) y CoIHH</i>	78
<i>Tabla 10: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos para diagnóstico de sobrecarga significativa férrica hepática (RM>60 μmol/gr) y COMS</i>	82
<i>Tabla 11: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores genéticos para diagnóstico de sobrecarga significativa férrica hepática (RM>60 μmol/gr) y COMS</i>	83
<i>Tabla 12: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos combinados con los genéticos para diagnóstico de sobrecarga significativa férrica hepática (RM>60 μmol/gr) y COMS</i>	84
<i>Tabla 13: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos para diagnóstico de sobrecarga significativa férrica hepática (RM>60 μmol/gr) y CoSSH</i>	91

<i>Tabla 14: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos combinados con los genéticos para diagnóstico de sobrecarga significativa férrica hepática (RM>60 μmol/gr) y CoSSH</i>	<i>92</i>
<i>Tabla 15: Características de los pacientes remitidos para estudio de sobrecarga férrica (n=312)</i>	<i>96</i>
<i>Tabla 16: Descripción de las variables cuantitativas de los pacientes de la cohorte de validación</i>	<i>99</i>
<i>Tabla 17: Descripción de las variables que componen el síndrome metabólico ...</i>	<i>99</i>
<i>Tabla 18: Resumen de los índices de exactitud diagnóstica en la derivación y en la validación</i>	<i>111</i>

TABLA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Definición
ABC	Área Bajo Curva
CHH	Concentración hepática de Hierro
CoIHH	Criterios Óptimos para IHH
COM	Criterios de la OMS
CoSSH	criterios óptimos para SSH
DH	Hiperferritinemia dismetabólica
FN	Falsos negativos
FP	Falsos Positivos
FPN	Ferroportina
HH	Hemocromatosis Hereditaria
Hmz	Homocigoto
Htz	Heterocigoto
HUD	Hospital Universitario Donostia
IHH	Índice de Hierro Hepático
IST	Índice de saturación de la Transferrina
NAFLD	Hígado graso no alcohólico
SBH	Sobrecarga Bioquímica de Hierro
SIR	Ratios de Intensidad de Señal
SSH	Sobrecarga Significativa de Hierro
TF	Transferrina
VPN	Valor Predictivo negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

INTRODUCCIÓN

METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro es un nutriente esencial para las células. En condiciones fisiológicas su concentración en el cuerpo humano es de 40 mg Fe/kg en el varón y de 50 mg Fe/kg en la mujer.

Como el organismo es incapaz de eliminar fisiológicamente el exceso del mismo hay una fina regulación de la absorción intestinal del hierro de la dieta que se ajusta a las necesidades reales, de forma que en condiciones normales la cantidad de hierro absorbido es inversamente proporcional a los depósitos de éste en el organismo(1).

El hierro se encuentra distribuido en el organismo en tres compartimentos: funcional, transporte y almacenamiento (figura 1).

El 80% del hierro corporal es funcional, localizado en la hemoglobina de los eritrocitos, la mioglobina del músculo, y en enzimas que contienen hierro. Una pequeña fracción de hierro se une a la transferrina, una proteína de transporte intravascular que libera el hierro al hígado, médula ósea, y otros tejidos.

El 20% del hierro corporal se encuentra almacenado y está contenido dentro de una proteína de depósito, la ferritina. En el tejido hepático de los mamíferos normales, la ferritina se encuentra fundamentalmente en el citoplasma de las células hepáticas de Kupffer así como en el bazo y en los macrófagos de la médula ósea (1-3).

Los hombres adultos tienen aproximadamente 1 gramo de hierro almacenado. Esta cantidad es menor en las mujeres adultas debido a la menstruación, a los embarazos, los partos, la lactancia y a la ingesta de hierro, incluso algunas mujeres puede que no tengan depósitos (4).

El contenido de hierro total del cuerpo está determinado por el balance entre la ingesta del hierro con la dieta (u otras fuentes como las transfusiones) y las pérdidas de hierro, siendo los humanos los únicos que carecen de un sistema efectivo para excretar el exceso de hierro.

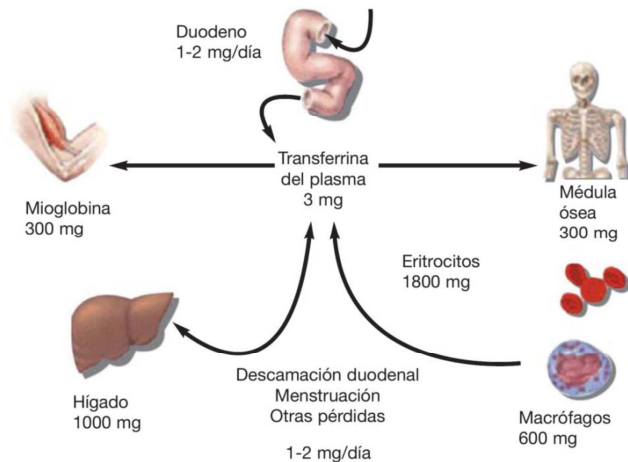


Figura 1: Ciclo corporal del hierro. "Reproduced with permission from , Copyright Massachusetts Medical Society. (5)

1. ABSORCIÓN INTESTINAL DEL HIERRO

Su absorción ocurre de manera fundamental en el duodeno y en las primeras porciones del yeyuno.

El contenido de hierro en la dieta es de unos 6-7 mg/1000 calorías y se encuentra en forma de hierro orgánico (hierro hemo) e inorgánico (Fe^{3+} y Fe^{2+}). El contenido en hierro-hemo de las dietas occidentales no suele ser superior al 10% del hierro total, pero este tiene la propiedad de que se absorbe hasta un 30%. En torno al 90% del hierro de la dieta es hierro no hemo cuya biodisponibilidad depende del balance entre inhibidores (fitatos, tanatos, fosfatos, etc.) y facilitadores (aminoácidos, ácido ascórbico, etc). Menos del 5% del hierro no-hemo está disponible para su absorción. Para una correcta absorción del hierro se necesitan ciertos factores gastrointestinales como la secreción gástrica o la motilidad intestinal.

En condiciones fisiológicas solo se absorbe entre el 5-15% del hierro ingerido, aunque varía en función de las reservas del hierro.

El hierro orgánico es el que forma parte de la hemoglobina, mioglobina y enzimas hemínicos. Este hierro se absorbe, entra en las células intestinales como una metaloporfirina intacta y una vez en el interior de la célula es liberado el hierro de la porfirina por una hemo-oxidasa circulando como hierro inorgánico ferroso.

La absorción del hierro inorgánico es más compleja (figura 2). El hierro ferroso se absorbe mejor que el férrico que para absorberse necesita transformarse en ferroso. Esta función la realiza el CIH gástrico y en menor medida el ácido ascórbico (6). La absorción del hierro en forma ferroso es mediada por una proteína llamada DMT-1 (transportador de metales divalentes), previa acción de una ferrirreductasa que trasforma el ión férrico en ferroso (7, 8). La concentración de DMT-1 depende del valor de los depósitos de hierro (9) (Simpson) y la regulación de su síntesis está relacionada con las otras proteínas que intervienen en el metabolismo del hierro (10). En el citoplasma este átomo de hierro puede ser transferido a moléculas proteicas, puede ser transferido a ferritina o en la porción basolateral del enterocito unirse a la ferroportina1. La ferroportina1 (FPN) transporta el hierro desde el enterocito a la circulación sanguínea donde la hefaestina oxida el hierro de ferroso a férrico, de forma que pueda ser transportado por la transferrina (11).

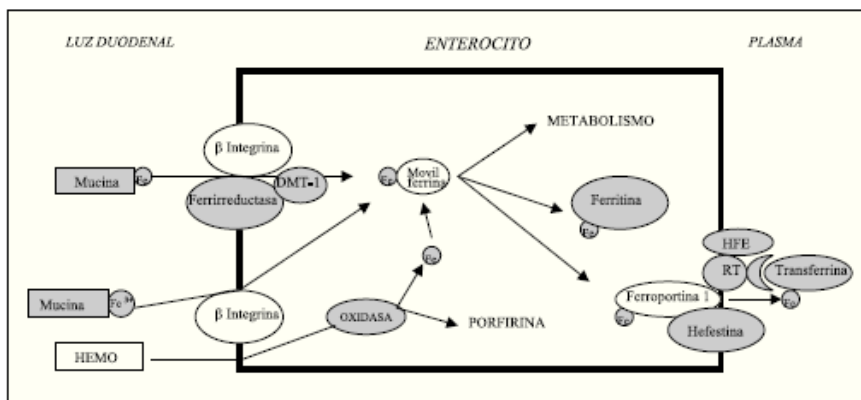


Figura 2: Absorción intestinal del hierro (RT: receptor de transferrina; DMT1: transportador de metales divalentes; HFE: proteína HFE).

2. TRANSPORTE DE HIERRO Y ALMACENAMIENTO

El hierro unido a la transferrina llega por la circulación portal al hígado, principal órgano de almacenamiento, y luego será utilizado para la síntesis del grupo hemo en los precursores de los eritrocitos, en la médula ósea.

El hierro del grupo hemo es posteriormente reciclado en la ingestión de los eritrocitos senescentes por los macrófagos reticuloendoteliales (12).

En el plasma, la transferrina circulante con hierro unido a su molécula, es decir "saturada", varía en condiciones normales entre el 20 y 40%. Fisiológicamente la entrada del hierro en los reticulocitos y en los hepatocitos depende de los receptores de transferrina en la superficie celular.

El complejo receptor/hierro-transferrina se internaliza y el hierro es liberado. Este proceso es saturable de forma que los receptores de transferrina son regulados tan pronto como las células se encuentran llenas de hierro.

3. REGULACIÓN DEL HIERRO SISTÉMICO

El hígado también es el órgano encargado de la regulación de los niveles sistémicos del hierro.

En él se secreta la hepcidina, considerada la proteína clave en la homeostasis del hierro (13).

Todos los procesos implicados en la regulación de este mineral, ya sean las variaciones en los niveles de hierro, la hipoxia, la inflamación y la eritropoyesis influyen en la expresión de la hepcidina inhibiéndola o estimulándola. La hepcidina es una proteína antimicrobiana mediadora de los procesos inmunitarios (14).

En condiciones de hierro elevado, esta proteína se une a la FPN y produce su endocitosis y posterior degradación. Esto provoca que el hierro no pueda exportarse del interior celular, impidiendo su absorción a nivel de

los enterocitos, el reciclaje en los macrófagos y la liberación del hierro almacenado en la ferritina.

Cuando hay niveles bajos de hierro se inhibe la expresión de la hepcidina, con lo que se invierten los procesos anteriores al estar activa la FPN. Es decir se absorbe hierro, los macrófagos liberan el hierro captado de los eritrocitos senescentes y se libera el almacenado. Esta es la razón por la cual una sobreexpresión de la hepcidina produciría anemia y su ausencia una sobrecarga de hierro (15). Mediante el control de los niveles de hepcidina se regula el hierro sistémico, hallándose en el hígado un complejo de proteínas que se encargan de controlar su expresión como son el HFE, las citokinas BMPs (proteínas morfogenéticas óseas) la hemojuvelina (HJV), la matriptasa 2 (TMPRSS6) y el receptor de transefrina2 (TfR2), entre otras.

4. REPERCUSIÓN CLÍNICA DE LAS ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DEL HIERRO

Las desviaciones de la homeostasis del hierro serán causa de enfermedad por carencia, por exceso o anomalía de su movilización o utilización.

- La alteración más frecuente es la carencia de hierro que se debe a deficiencias en la dieta, disminución en la absorción o hemorragias (16).
- La sobrecarga de hierro. Será tratada con más detalle a continuación.
- Alteraciones en la movilización del hierro de los macrófagos junto a otros mecanismos perfilan las características hematológicas de la llamadas anemia crónicas (17, 18).

CAUSAS DE LA SOBRECARGA FÉRRICA

La sobrecarga de hierro puede ocurrir porque el aporte de hierro está aumentado o porque la absorción de hierro está aumentada (19).

La principal causa de aumento del aporte es la resultante de múltiples transfusiones de glóbulos rojos en individuos con anemia crónica (talasemia, enfermedad de células falciformes, síndrome hereditario de

insuficiencia de médula ósea, síndrome mielodisplásico). Dentro de las causas menos frecuentes están el uso excesivo de suplementos de hierro o infusiones terapéuticas de productos que contienen hierro como hemin, utilizados para tratar ciertas porfirias.

Las principales causas de aumento de la absorción de hierro son la hemocromatosis hereditaria (HH) debido a mutaciones en el gen HFE (3); La eritropoyesis ineficaz que ocurre en la talasemia, las anemias sideroblásticas y ciertas otras anemias heredadas. También aparecen en enfermedades del hígado, especialmente enfermedad hepática alcohólica y hepatitis crónica. Las causas menos comunes incluyen la enfermedad gestacional aloimmune del hígado y las mutaciones raras que afectan la absorción del hierro o la distribución del hierro.

Es importante destacar que los pacientes a menudo tienen más de una causa de sobrecarga de hierro. Un ejemplo clásico es la sobrecarga de hierro transfusional en un individuo con beta talasemia mayor. Otros ejemplos serían individuos con alteraciones genéticas y además consumo excesivo de suplementos de hierro o enfermedad hepática alcohólica.

CONSECUENCIAS ALMACENAMIENTO ESCESIVO DE HIERRO

El contenido corporal de hierro aumenta más allá de lo necesario para la producción normal de glóbulos rojos, células musculares y enzimas que contienen hierro. Su unión a la transferrina se satura y el hierro tiene que unirse a otras proteínas y moléculas como la albúmina, citrato, acetato y otros. Este hierro unido a estas moléculas se conoce como hierro no transferrínico.

Este hierro es absorbido por las células parenquimatosas del hígado, corazón y órganos endocrinos que tienen mecanismos de absorción activos para el hierro no transferrínico.

En estos órganos afectados, el exceso de hierro puede interactuar químicamente con el peróxido de hidrógeno (20) y causar daño tisular, inflamación y fibrosis (20, 21). El hígado, el corazón, las articulaciones y los órganos endocrinos parecen ser especialmente susceptibles.

El exceso de hierro corporal total (varios gramos o más) causará daño a los órganos en los que se deposite y las manifestaciones típicas pueden ser:

- Afectación hepática con anomalías bioquímicas en la función hepática, y eventualmente cirrosis
- Afectación cardíaca con cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca y/o defectos de conducción.
- Afectación pancreática con diabetes mellitus (22, 23).
- Afectación gonadal con hipogonadismo, disminución de la libido e impotencia.
- Afectación de la piel con hiperpigmentación. Además puede aparecer debilidad en las uñas, reducción del pelo corporal y descamación (19).
- Afectación articular con artropatía, especialmente con la segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas, y a menudo con condrocalcinosis. Este es el síntoma que más afecta la calidad de vida de los pacientes (24).

DIAGNÓSTICO DE LA SOBRECARGA DE HIERRO

Para el diagnóstico de la sobrecarga de hierro nos basamos primeramente en los marcadores indirectos descartándose procesos inflamatorios con un segundo análisis. Si con esto no es suficiente se realizan estudios genéticos e incluso la cuantificación de la concentración de hierro hepático.

1. MARCADORES INDIRECTOS DE SOBRECARGA DE HIERRO

Dentro de los marcadores indirectos de la sobrecarga de hierro hepático disponemos de la ferritina y del Índice de Saturación de la Transferrina (IST). La elevación de cualquiera de ellos, se conoce como Sobrecarga bioquímica de hierro (SBH)

1.1. Índice de saturación de la transferrina

El primer paso es la medición del IST en sangre en dos ocasiones separadas tres meses.

El IST expresa el porcentaje del hierro presente en plasma en relación con la totalidad del hierro que puede asumir este sistema. La saturación de transferrina (TF) se calcula de la siguiente forma:

$$\text{ST \%} = \text{Fe sérico } (\mu\text{g/dl}) \times 71 / \text{TF (mg/dl)}$$

Todos los enfermos de HH tienen un IST mayor del 45% (19). Sin embargo, la especificidad de este parámetro es menor del 50%, siendo también positivo en hepatopatías crónicas y otras formas secundarias de sobrecarga férrica (23)

1.2. Ferritina

La ferritina sérica es el parámetro más solicitado en el estudio del metabolismo del hierro (25) y se estudia generalmente al mismo tiempo que el IST. Los pacientes con ferritina elevada constituyen un problema diagnóstico dado que la hiperferritinemia, además de una sobrecarga de hierro, puede traducir la presencia de enfermedad muy variada, habitualmente leve pero ocasionalmente grave.

La ferritina es la principal proteína que almacena el hierro de forma segura en el interior de las células. Esta proteína se expresa en mayor o menor medida en todas las células del organismo.

La ferritina tisular (ferritina que se encuentra dentro de los tejidos) se compone de 24 subunidades de dos tipos diferentes de cadenas: cadenas L (light, 19 kDa, cromosoma 19) y cadenas H (heavy, 21 kDa, cromosoma 11). La proporción de cada subunidad varía según la necesidad de almacenaje y homeostasis de la célula. Estas subunidades forman una cavidad esférica que almacena el hierro libre (Fe^{2+}) y lo guarda en su interior en forma de Fe^{3+} , gracias a la acción ferroxidasa de la subunidad H. Así pues, la ferritina tisular está constituida por una capa

soluble exterior de proteína llamada apoferritina y una capa interior compuesta de hidrofosfato férrico.

La ferritina sérica o plasmática es secretada por todas las células corporales productoras de ferritina y difiere de la ferritina tisular en que está parcialmente glicosilada y exenta casi totalmente de hierro.

La ferritina sérica es una pequeña proporción de la ferritina y constituye un marcador indirecto de los depósitos. Mientras que los valores bajos constituyen una evidencia absoluta de déficit férrico (26), los valores elevados predicen la sobrecarga férrica con mucha menos fiabilidad, siendo un marcador poco específico. Esto es debido a que la ferritina es uno de los denominados reactantes de fase aguda, que se definen como proteínas que, en presencia de inflamación, elevan su concentración en sangre un 25% como mínimo (27). Por este motivo al igual que con el IST debe repetirse medirse en dos ocasiones con una separación de tres meses.

Los valores normales de ferritina dependen de diversos factores, como el sexo, la edad, la raza, la menopausia, el peso, la ingesta de alcohol o consumo de tabaco (28–33). En cuanto al tipo de alcohol, ese aumento es más marcado con la cerveza que con los licores o el vino (32). La ferritina tiende a presentar una concentración más elevada en varones y en la raza negra, y se incrementa con la edad (34). No obstante, suelen aceptarse como valores normales entre 30 y 300 mg/l en varones y entre 15 y 200 mg/l en mujeres premenopáusicas.

1.2.1. Causas de hiperferritinemia.

Las causas de hiperferritinemia las podemos dividir en causas muy frecuentes, causas de frecuencia intermedia y causas infrecuentes.

Causas muy frecuentes:

- El síndrome metabólico. Se caracteriza por la presencia de tres de los cinco factores (hipertensión arterial, trastorno de los triglicéridos, trastorno del HDL, hiperglucemia, aumento del perímetro

abdominal)(35). Se estima que afecta entre el 20%-30% a la población adulta en países desarrollados y es la principal causa de hiperferritinemia en estos (36–39).

- Consumo excesivo de alcohol. Se produce por dos motivos por citolisis hepática y por reducción de la síntesis de péptido regulador hepcidina que induce un aumento en la absorción intestinal de hierro (40–43). El consumo regular de alcohol puede elevar la ferritina hasta un 50% (44). Un estudio de cortes transversal mostró como el consumo diario de 10 gr de alcohol estaba asociado con un 21% de elevación de ferritina en mujeres con <49 años comparado con mujeres abstemias (27, 28). De ahí que se recomiende repetir la medición de la ferritina tras cuatros semanas de abstinencia si se ingiere alcohol diariamente
- Enfermedades hepáticas. En los hepatocitos se encuentra el hierro almacenado. Cuando se produce citolisis, la ferritina de los hepatocitos es liberada al plasma, elevándose sus valores. Por ejemplo, hepatitis agudas, fallo hepático fulminante, porfiria cutánea tarda, hepatitis autoinmune.
- Síndromes inflamatorios. La ferritina es un reactante de fase aguda y con frecuencia se encuentra elevada e pacientes que sufren infecciones, enfermedades autoinmunes, enfermedades reumatológicas y neoplasias (45). Citoquinas proinflamatorias y en especial la interleukina 6, estimulan la producción de hepcidina resultando en una internalización y degradación de la ferroportina y una disminución en la exportación del hierro y un secuestro de hierro en las células (46). Como resultado hay una disminución en la disponibilidad del hierro para la eritropoyesis aunque los depósitos de hierro se encuentren paradójicamente elevados en las células, causando niveles elevados de ferritina y anemia por inflamación (47).

Causas con frecuencia intermedia:

- Hemocromatosis Hereditaria (HH). Incluye diversas enfermedades genéticas que comparten una patogenia

común que es el déficit en la síntesis o déficit en la función de la hormona reguladora del hierro: hepcidina.

Esto produce una absorción intestinal incrementada del hierro e incremento de la ferritina. Con el tiempo esta puede producir lesión en hígado, páncreas, corazón y articulaciones.

El subtipo más prevalente es la Hemocromatosis tipo 1, que se asocia con el genotipo homocigoto para la mutación C282Y del gen HFE (48). Las variaciones H63D y S65C o el genotipo C282Y en heterocigosis no se consideran causantes de hemocromatosis hereditaria salvo que no haya otros factores concomitantes como la hepatopatía o el alcoholismo.

Se han descrito otros tipos menos frecuentes como la hemocromatosis tipo 2 (gen HJV, HAMP)(49, 50), la hemocromatosis tipo 3 (gen TFR2) (51) o la tipo 4 (gen SLC40A1) (52). La mayoría son trastornos autosómico recesivos, excepto el tipo 4 que es dominante.

- Anemias. La sobrecarga en este contexto puede deberse al propio proceso patológico, a las transfusiones recibidas (hemocromatosis secundarias), o a ambas. Las anemias pueden clasificarse en: arregenerativas (anemia inflamatoria, anemia asociada a insuficiencia renal crónica, anemia aplásica y síndromes mielodisplásicos, anemias diseritropoyéticas congénitas) u regenerativas (anemias hemolíticas)
- Cáncer. Como el cáncer de mama, pulmón, hígado o neoplasias hematológicas. La hiperferritinemia se debe a alteraciones inflamatorias asociadas a la neoplasia, a necrosis tumoral espontánea, daño tisular producido por los tratamientos. En la neoplasia de mama el aumento se produce por la síntesis y secreción de ciertas isoformas de ferritina (isoferritinas). También puede deberse por metástasis hepáticas, o insuficiencia o toxicidad hepática. En pacientes oncohematológicos también es debido a las transfusiones (42,53).

Causas infrecuentes:

- Síndrome de hiperferritinemia y cataratas. Alteración genética autosómica dominante del gen de la ferritina L. Se caracteriza por cataratas nucleares bilaterales de incidencia familiar y de aparición durante la niñez o adolescencia (54–56).
- Aceruloplasminemia. Trastorno genético autosómico recesivo por mutación del gen de la ceruloplasmina. Los individuos presentan diabetes, enfermedad neurológica progresiva y degeneración retiniana (57).
- Atransferrinemia o hipotransferrinemia. Muy rara. Se caracteriza por presentar anemia microcítica grave desde el nacimiento y una sobrecarga de hierro en hígado, páncreas o corazón (58).

Causas muy frecuentes
síndrome metabólico
Consumo excesivo de alcohol
Enfermedades hepáticas (hepatitis agudas, porfiria cutánea tarda, hepatitis autoinmune)
Síndromes inflamatorios (infecciones, enfermedades del colágeno, neoplasias)
Causas de frecuencia intermedia
Hemocromatosis hereditaria tipo 1. Autosómica recesiva. Gen: HFE
Hemocromatosis hereditaria tipo 2. Autosómica recesiva. Gen: HJV, HAMP
Hemocromatosis hereditaria tipo 3. Autosómica recesiva. Gen: TFR2
Hemocromatosis hereditaria tipo 4. Autosómica Dominante. GEN: SLC40A1
Anemias arregenerativas (anemia inflamatoria, sd mielodisplásicos, asociada a insuf. renal crónica)
Anemias regenerativas (anemias hemolíticas)
Causas infrecuentes
Síndrome de hiperferritinemia y cataratas
Aceruloplasminemia
Atransferrinemia o hipotransferrinemia

Tabla 1: causas de hiperferritinemia.

2. ESTUDIO GENÉTICO

En 1996 Feder et al descubrieron el gen candidato de la HH, denominado gen HFE. Identificaron diversas mutaciones. La mutación C282Y que en homocigosis aparece en el 80-90% de los pacientes que tienen HH. La

mutación H63D, menos prevalente en los enfermos con HH y la mutación S65C, que aparece en las formas más leves de la enfermedad.

Como se ha descrito previamente existen otras formas de HH (tipo 2, 3, 4), más raras y que presentan mutaciones en genes diferentes al HFE.

La frecuencia del alelo C282Y varía entre las diferentes regiones europeas desde un 12,5% en Irlanda a un 0% en el sudeste Europeo (figura 3) (3).

Un meta-análisis que incluyó 32 estudios con un total de 2802 pacientes con hemocromatosis, mostró que el 80% (2260 de 2802) de ellos eran homocigotos para la mutación C282Y. Esta mutación tiene una prevalencia más baja España y en Italia (34, 56, 57).

La doble heterocigosis para C282Y y H63D se encontró en un 5,3% de los pacientes con hemocromatosis (114 de 2117) (3).

En la población sana, la mutación C282Y en homocigosis estaba presente en el 0,6% (30 de 4913 individuos sin hemocromatosis) y la doble heterocigosis en el 1,3% (43 de 3190).

Por lo tanto, un 19,5% de los pacientes con hemocromatosis no presentan la mutación C282Y en homocigosis. Aunque la doble heterocigosis C282Y/H63D parece que está asociada a la hemocromatosis, en aquellos individuos son sospecha de sobrecarga férrica deben tenerse en cuenta cofactores como causantes de dicha sobrecarga (58, 59)

Los avances en el diagnóstico molecular han permitido el estudio simultáneo de hasta 50 genes relacionados con el hierro mediante la secuenciación del genoma completo. La disponibilidad y la aplicación clínica de los mismos todavía no está clara (63).

En todos los algoritmos diagnósticos que existen en la actualidad, tras evidenciar la presencia de niveles altos de ferritina y de IST se realiza un estudio genético de las mutaciones del gen HFE.

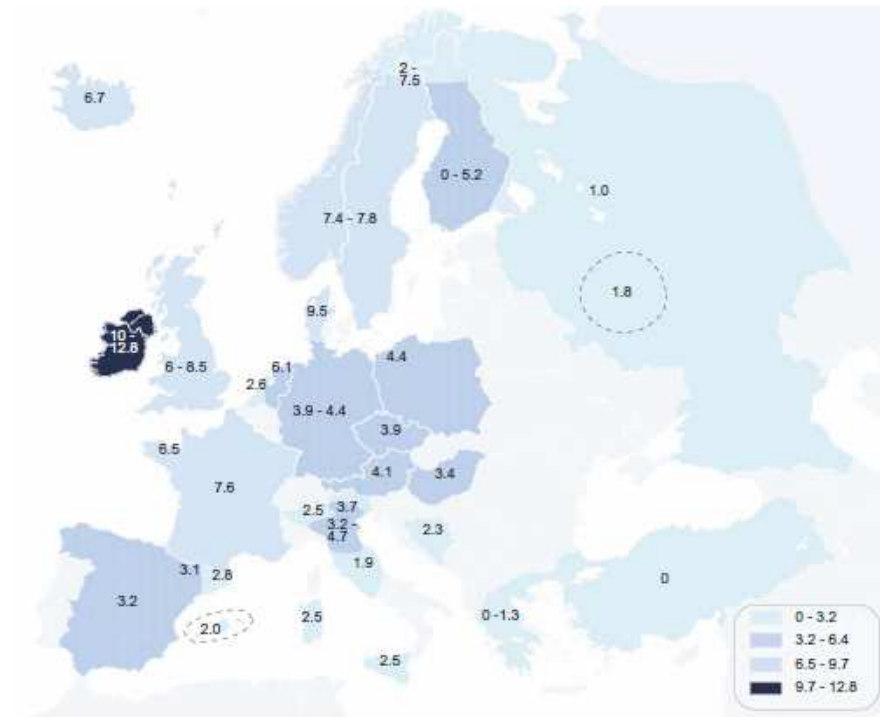


Figura 3: Frecuencia del alelo C282Y en diferentes regiones Europeas (3)

3. CUANTIFICACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HIERRO HEPÁTICO

La cuantificación de la concentración de hierro hepático (CHH) es el método de referencia para la evaluación directa del depósito de hierro en el organismo, ya que el 70% del exceso del mismo se almacena en el hígado, de manera que existe una estrecha correlación entre dicho parámetro y la cantidad total del hierro en el cuerpo.

Existen dos métodos para medir la concentración hepática de hierro: la biopsia hepática y la resonancia magnética (RM).

3.1. Biopsia Hepática

Tradicionalmente el método diagnóstico de referencia para la valoración del grado de sobrecarga férrica era la medición de la concentración del hierro en la pieza de biopsia hepática; cuya medida es en micromoles de hierro por gramo de hígado seco ($\mu\text{mol Fe/g}$) (64).

El valor normal de la CHH es $<36 \mu\text{mol Fe/g}$ (65). Valores por encima de $71 \mu\text{molFe/g}$ son altamente sugestivos de alta sobrecarga de hierro o Hemocromatosis Hereditaria. El Índice de Hierro Hepático (IHH) se obtiene al dividir la CHH por la edad del paciente. Un valor de $\text{IHH} \geq 1,9$ se considera indicativo de alta sobrecarga de hierro (18, 61, 63)

Cuando la CHH alcanza los $60 \mu\text{molFe/g}$ de tejido seco o aproximadamente dos veces el límite de la normalidad, aparecen los primeros signos de activación de las células estrelladas hepáticas. Estas células son las principales productoras de colágeno en el hígado, y en condiciones de daño crónico hepático, son las responsables de la fibrosis hepática (65, 67).

La elevación de la CHH sigue considerándose el patrón de oro para el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria. Las sobrecargas férricas secundarias a transfusiones múltiples o anemias hemolíticas con frecuencia presentan valores más altos que la HH, pero son fácilmente reconocibles por el contexto clínico (64).

En las sobrecargas secundarias a hepatopatía, abuso de alcohol, etc. Los niveles de CHH no son tan altos como en la HH (64).

La CHH es el parámetro que mejor se correlaciona con el grado de afectación estructural. Todos los pacientes con $\text{CHH} > 400 \mu\text{molFe/g}$ tienen fibrosis o cirrosis hepática (68).

La biopsia hepática, además de permitir calcular la CHH, tiene interés pronóstico al documentar la presencia o no de cirrosis, dato muy importante para el posterior seguimiento del paciente. La mayoría de los

autores la indican con este fin pronóstico siempre que la ferritina sea mayor de 1000 o exista una alteración en las enzimas hepáticas (2, 19).

La biopsia ofrece, además información sobre la localización del cúmulo férrico hepatocitario o macrofágico. Por otra parte, es de gran utilidad conocer si el tejido hepático presenta solo fibrosis o cirrosis hepática instaurada.

Aunque es un procedimiento bastante seguro, es un método invasivo y como tal puede conllevar un pequeño riesgo de eventos adversos entre los que se encuentra el sangrado, dolor y riesgo de mortalidad del 0,1% al 0,3% (69–71).

La cuantificación del hierro hepático mediante biopsia, puede dar una falsa estimación de la concentración real de hierro cuando la distribución del metal en el tejido hepático es heterogénea, sobre todo en casos de cirrosis hepática. Y tampoco resulta un procedimiento adecuado para obtener medidas seriadas de la sobrecarga de hierro, por ejemplo durante la monitorización del tratamiento.

3.2. Técnica de Imagen por Resonancia Magnética (RM)

Esta técnica detecta indirectamente la sobrecarga férrica debido al efecto paramagnético de los depósitos de hierro sobre los núcleos de hidrógeno del parénquima hepático (figura 4). Ello se traduce en un acortamiento del T2 que conlleva una disminución de la señal del mismo en la RM, proporcional a la importancia de la sobrecarga férrica (72–75).

Utilizando los parámetros de adquisición adecuados, la coexistencia de fibrosis, cirrosis o esteatosis no interfiere en los hallazgos de la RM (76).

Actualmente esta técnica se está imponiendo como método de elección en la estimación de la sobrecarga de hierro(77).

Es fácil detectar en la RM la presencia de sobrecarga de hierro al observar una disminución de la señal del hígado.

Muchos trabajos publicados han demostrado la existencia de una correlación entre los valores de CHH y las medidas de RM (68, 72, 76, 78). Sin embargo, el proceso para llegar a obtener valores de $\mu\text{molFe/g}$ partir de las medidas realizadas sobre RM es complejo y delicado.

Para cuantificar la CHH a partir de las medidas de la RM se utilizan dos métodos diferentes:

- Cálculo de tiempos de relajación. Algunos trabajos publicados cuantifican la CHH calculando constantes de tiempos de relajación (T2, T1, R2, T2*, etc) (72, 74, 79–82).
- Medida de ratios de intensidad (método SIR). El cálculo de ratios de intensidad de señal entre el hígado y una estructura situada en la misma imagen es más sencilla de realizar y tienen por lo tanto un menor riesgo de error experimental (68).

Al utilizar como referencia un tejido al que no afecta la sobrecarga férrica se evita que factores ajenos a dicha sobrecarga influyan en la medida obtenida. La referencia más utilizada es a la musculatura paravertebral y lo que se mide es la ratio entre la IS del hígado y del músculo (H/M). La sobrecarga férrica se traducirá en una reducción de la H/M con una correlación entre ambos valores (72, 75, 76, 78).

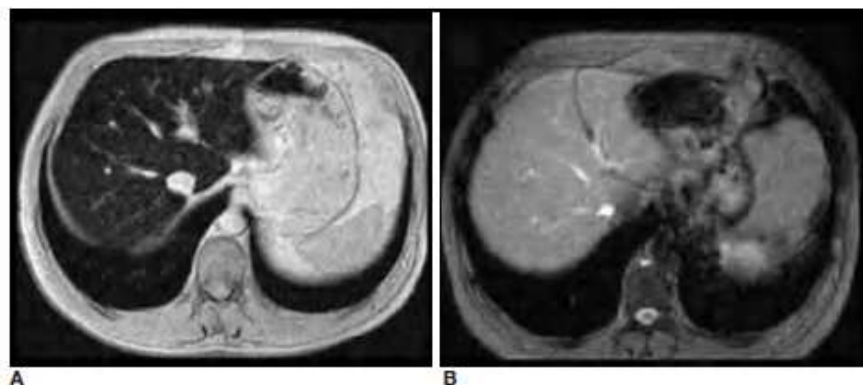


Figura 4: A: Imagen de RM en paciente con HH. Importante reducción de la intensidad de señal del hígado en relación con la alta sobrecarga férrica; B: tras un tratamiento prolongado con sangrías, normalización de la señal (83).

TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA DE HIERRO

La mayoría de los individuos con sobrecarga de hierro deben ser tratados para prevenir el daño orgánico.

El tratamiento de la sobrecarga férrica difiere radicalmente según la causa que la ha motivado.

Los principales tratamientos para la sobrecarga de hierro son la flebotomía y los agentes quelantes del hierro.

1. FLEBOTOMÍAS O SANGRÍAS

La flebotomía terapéutica es la manera más simple, más barata y más eficaz de eliminar el hierro acumulado en pacientes que no tienen anemia y que tiene sobrecarga de hierro.

Cada 500 ml de sangre extraída contiene de 200 a 250 mg de hierro. No se ha establecido el régimen óptimo para la flebotomía en HH. Sin embargo, es preferible que a los pacientes se les elimine el hierro tan pronto como sea posible (84, 85). La eliminación de una unidad de sangre (500 ml) cada una o dos semanas suele ser suficiente.

El tratamiento se pospone cuando el paciente está anémico o tienen un hematocrito bajo. Con esto se disminuye el riesgo de presentar efectos adversos (19, 86, 87).

Entre los efectos adversos que pueden aparecer destacan la anemia, insuficiencia cardíaca severa, hipoproteinemia, reacciones vasovagales, dificultad de acceso venoso, equimosis cutáneas y daño nervioso (88, 89).

Aunque ni el índice de hierro hepático ni la concentración de ferritina sérica predicen con exactitud el requisito de flebotomía, la ferritina sérica y la saturación de transferrina pueden utilizarse para monitorizar la respuesta a la flebotomía (24,90).

Los beneficios clínicos de la flebotomía no han sido evaluados mediante ensayos clínicos aleatorizados en individuos con HH. Se ha visto que algunos síntomas como la fatiga, la pigmentación de la piel, la depresión y

la fibrosis hepática pueden mejorar con la flebotomía y la reducción de la sobrecarga de hierro (91). Las actuales recomendaciones de la Asociación Europea del estudio del hígado y las de la Asociación Americana de las enfermedades del hígado aconsejan tratar a todos los individuos con HH y elevación de la ferritina incluso si son asintomáticos (3, 19).

La Sociedad Española de Transfusión sanguínea admite desde 2006 el uso de la sangre de personas con hemocromatosis para transfusión siempre que cumplan el resto de criterios como donantes.

El problema que existe hoy es que la ley de transfusión de España no permite donar más de 4 veces al año a los varones y 3 a las mujeres, así que en la fase inicial de depleción casi toda la sangre se pierde.

2. QUELANTES DEL HIERRO

El uso de agentes quelantes de hierro (deferoxamina, deferiprona, deferasirox) para la eliminación del exceso de hierro en pacientes con HH puede conducir a mejoras clínicas y / o de laboratorio (92–95).

El fármaco más usado es la deferoxamina, un compuesto químico de gran tamaño con escasa absorción por vía oral y vida media corta. Ello hace que la forma de administración más usual sea la infusión subcutánea en un período de 8 - 12 horas, y de tres a 7 días a la semana (generalmente durante la noche). Dentro de los efectos secundarios se encuentran la neurotoxicidad y las infecciones oportunistas (96).

En caso de intolerancia a la desferoxamina puede usarse la deferiprona. Un tercer quelante aprobado en casi todo el mundo es deferasirox, que además de administrarse por vía oral una sola vez al día tiene un buen perfil de seguridad y es muy efectivo (97, 98).

Sin embargo, casi nunca es necesario el uso de quelantes debido a la facilidad y a la eficacia de la flebotomía en comparación con la terapia

de quelación. El uso de los agentes quelantes del hierro, en lugar de la flebotomía terapéutica, podrían ser útiles en los siguientes casos:

- Pacientes con contraindicación de la realización de flebotomías por presentar anemia de moderada a grave.
- Pacientes que toleran mal la flebotomía (inestabilidad hemodinámica o hipovolemia sintomática después de cada procedimiento)
- Individuos con sobrecarga de hierro debido a aceruloplasminemia, para quienes la flebotomía es ineficaz para promover la liberación de hierro de las reservas corporales (99, 100).

Se ha sugerido el uso de agentes quelantes del hierro junto con la flebotomía en aquellos pacientes con una sobrecarga de hierro muy elevada y con un importante daño de órganos, en el que una rápida eliminación de la carga de hierro pueda ser necesaria.

ALGORITMOS EN LA LITERATURA

En la literatura se pueden encontrar diferentes guías de práctica clínica donde se muestran algoritmos para la detección de Hemocromatosis Hereditaria. Por ejemplo la guía elaborada por la asociación Europea para el estudio del hígado, o la guía elaborada por la Asociación Americana para el estudio del hígado o incluso un algoritmo elaborado por un grupo de médicos de familia de Nevada (3, 19, 101). Todas ellas están orientadas al diagnóstico y tratamiento de la hemocromatosis ligada a las mutaciones del gen HFE. Esas guías tienen una utilidad muy limitada en los pacientes con ferritina elevada, porque la mayor parte de esos pacientes no padecen hemocromatosis hereditaria e incluso muchos de ellos ni siquiera presentan una sobrecarga de hierro hepático real.

También algunos autores han publicado artículos tratando de orientar el tema desde su perspectiva personal (102, 103). Y otros proponen diferentes algoritmos partiendo exclusivamente de los valores de la ferritina sin tener en cuenta la saturación de la transferrina (104).

Además en la mayoría de las guías o artículos el método que utilizan para el diagnóstico de sobrecarga férrica hepática que emplean es la biopsia hepática (3, 19).

En cuanto a la metodología empleada para la creación de algunos de estos algoritmos o bien no está descrita o como sucede en la guía europea, se basa en la opinión de expertos. Pese a la existencia de varios algoritmos, tal y como acabamos de señalar, está plenamente justificada la elaboración y validación de un algoritmo diagnóstico en el caso de elevación de los marcadores séricos del metabolismo férrico por estas razones:

1. La elevación de los marcadores es un problema muy frecuente, que afecta a una proporción importante de los adultos de nuestra comunidad y que se acompaña frecuentemente con manifestaciones de síndrome metabólico.
2. La HH manejada de manera subóptima debido a un diagnóstico deficiente acorta sensiblemente la esperanza de vida, por lo que cualquier esfuerzo por mejorar la capacidad nosológica de nuestro armamento debe ser bienvenido.
3. Ningún algoritmo se ha realizado en base a los hechos clínicos empíricamente, sino que se han basado en consenso de expertos
4. Desde la elaboración de los algoritmos señalados, el patrón de referencia de la HH, la biopsia hepática ha sido sustituida por la RM modificando ostensiblemente la actitud del médico

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de mi tesis es la siguiente: Los marcadores séricos y genéticos (gen HFE) teniendo como estándar de referencia la concentración hepática de hierro medida por RM (Resonancia Magnética), permitirán la creación de un algoritmo diagnóstico de la alta sobrecarga férrica con mayor exactitud diagnóstica que la práctica habitual y un uso más eficiente de los recursos sanitarios.

Para demostrar dicha hipótesis nos planteamos los siguientes objetivos:

Objetivos **Primarios:**

1. Creación de un algoritmo diagnóstico efectivo y eficiente de **alta sobrecarga férrica** en los pacientes con Sobrecarga Bioquímica de Hierro (SBH)
2. Validación externa del algoritmo diagnóstico

Objetivos **Secundarios:**

1. Creación de un algoritmo diagnóstico de **sobrecarga férrica significativa** en los pacientes con Sobrecarga Bioquímica de Hierro (SBH)
2. Validación externa del algoritmo.
3. Evaluar la prevalencia del síndrome metabólico, del enolismo, y esteatosis entre los pacientes con SBH
4. Comparar en términos de coste-efectividad el algoritmo creado para alta sobrecarga de hierro con la práctica habitual.

Con la finalidad de alcanzar dichos objetivos seguimos el siguiente **planteamiento de investigación:**

DERIVACIÓN/CREACIÓN DEL ALGORITMO DIAGNÓSTICO

1. Pacientes consecutivos con RM + analítica (ferritina, IST) + test genético para el gen HFE.
2. Análisis descriptivo
3. Construcción y análisis de curvas ROC (puntos de corte óptimos)
4. Cálculo de la exactitud diagnóstica de parámetros analíticos y genéticos
5. Combinación de los parámetros analíticos y genéticos.
6. Creación del algoritmo.



VALIDACIÓN DEL ALGORITMO DIAGNÓSTICO

1. Pacientes consecutivos con RM + analítica (ferritina, IST) + test genético para el gen HFE.
2. Análisis descriptivo (síndrome metabólico, esteatosis, NAFLD)
3. Aplicación del algoritmo
4. Cálculo de la exactitud diagnóstica del algoritmo
5. Comparación Efectividad-Eficiencia del algoritmo vs práctica habitual

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta tesis doctoral se compone de dos fases:

Una primera fase llamada de derivación o creación del algoritmo diagnóstico de alta sobrecarga y de sobrecarga significativa de hierro hepática en pacientes con SBH y una segunda fase llamada fase de validación externa del mismo.

FASE DE DERIVACIÓN/ CREACIÓN DEL ALGORITMO

1. DISEÑO.

El diseño de estudio empleado para la fase de derivación o creación del algoritmo fue un corte transversal de una cohorte retrospectiva.

2. SUJETOS DE ESTUDIO.

Para la fase de derivación o creación del algoritmo, se reclutaron a todos los pacientes consecutivos remitidos por los servicios de digestivo, Medicina Interna y Hematología de los siguientes Hospitales (H. Aranzazu, H. Gipuzkoa, H. Comarcal Bidasoa, H. Mendaro y Atención primaria Gipuzkoa Oeste) a Osatek donde se les realizó una RM 1,5 teslas (método SIR o medida de ratios de intensidad), para determinar concentración hepática de hierro para estudio de sobrecarga férrica en el periodo 2001 a 2005 (78,105).

2.1. Criterios de inclusión.

Pacientes con estudio analítico que incluían ferritina, IST y parámetros genéticos del gen HFE.

2.2. Criterios de exclusión.

Aquellos pacientes en los que no se disponga de alguno de los parámetros anteriormente citados.

3. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO:

Las variables que se recogieron para esta primera fase del estudio fueron las siguientes:

3.1. Depósito de Hierro.

- *La concentración hepática de hierro (CHH) medida por RM en $\mu\text{mol}/\text{gr}$. Esta variable posteriormente se dicotomizó en sobrecarga significativa de hierro Sí o No, teniendo en cuenta un punto de corte de $60 \mu\text{mol}/\text{gr}$. Cuando la concentración de hierro alcanza los $60 \mu\text{mol}/\text{gr}$, aparecen los primeros signos de activación de las células mesenquimales estrelladas del hígado(65,67). Estas células son las responsables de la fibrosis hepática.*
- *El Índice de hierro Hepático (IHH), que lo calculamos dividiendo la CHH entre la edad. Un valor $>1,9$ es indicativo de alta sobrecarga de hierro(66).*

3.2. Datos de anamnesis y exploración física.

- *Centro solicitante.* Centro desde donde se solicita la prueba de imagen.
- *Fecha de nacimiento.* Se codificó la fecha como día mes y año.
- *Fecha de la prueba.* Fecha del día en el que se le realizó la RM, codificada como día mes y año.
- *Sexo* (hombre o mujer)
- *Edad al diagnóstico.* Variable numérica construida con la diferencia entre la Fecha de la prueba y la Fecha de nacimiento.

3.3. Parámetros analíticos.

- *Hierro*. Variable cuantitativa medida en µg/dl.
- *Ferritina*. Variable cuantitativa medida en ng/ml. Para facilitar el manejo clínico de los marcadores, esta variable se categorizó de 3 modos diferentes.

El primero siguiendo los puntos de corte sugeridos por la OMS(106–108). Nos referiremos a partir de ahora a estos como **criterio OMS (COMS)** y son: >300 ng/ml en hombres y >200 ng/ml en mujer.

El segundo, seleccionando el valor de ferritina con mayor índice de Youden (ver explicación en el apartado recogida de datos y análisis estadístico), lo que equivale a maximizar simultáneamente la sensibilidad y especificidad. Para ello empleamos el análisis de la curva ROC en el diagnóstico de alta sobrecarga de hierro definida con IHH>1.9. Nos referiremos a partir de ahora como **criterios óptimos para IHH (CoIHH)** y son: >900 en hombres y >230 en mujeres.

Y un tercero, seleccionando el valor de ferritina con mayor índice de Youden, lo que equivale a maximizar simultáneamente la sensibilidad y especificidad. Para ello empleamos el análisis de la curva ROC en el diagnóstico de sobrecarga significativa de hierro definida con CHH>60 µmol/gr. Nos referiremos a partir de ahora como **criterios óptimos para sobrecarga significativa de hierro (SSH) (CoSSH)** y son: >922 en hombres y >228 en mujeres.

- *IST*. índice de saturación de la transferrina, variable cuantitativa medida en %. Esta variable al igual que la ferritina se categorizó de tres modos diferentes.

El primero siguiendo el punto de corte sugerido por la OMS(59). Nos referiremos a partir de ahora a este como **criterio OMS (COMS)** y es transferrina >45%.

El segundo, seleccionando el valor de transferrina con mayor índice de Youden, lo que equivale a maximizar simultáneamente la sensibilidad y especificidad. Para ello empleamos el análisis de la curva ROC en el diagnóstico de alta sobrecarga de hierro definida con IHH>1.9. Nos referiremos a partir de ahora como **criterio óptimo para IHH (CoIHH)** y es >63%.

Y un tercero, seleccionando el valor de transferrina con mayor índice de Youden, lo que equivale a maximizar simultáneamente la sensibilidad y especificidad. Para ello empleamos el análisis de la curva ROC en el diagnóstico de sobrecarga significativa de hierro definida con CHH>60 µmol/gr. Nos referiremos a partir de ahora como **criterio óptimo para sobrecarga significativa de hierro (SSH) (CoSSH)** y es >62%.

- *Hemoglobina*. Variable cuantitativa medida en gr/dl
- *Análisis genéticos del gen HFE*. C282Y (sin mutación, homocigosis o heterocigosis), H63D (sin mutación, homocigosis o heterocigosis) y S65C (sin mutación, homocigosis o heterocigosis)

RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos se recogieron en una base de datos Access diseñada para tal fin. La base de datos en Access se importó con STATA 14.1® y a MedCalc®, donde se realizaron los análisis estadísticos.

Primeramente, se realizó un análisis descriptivo para control de calidad de los datos, es decir para comprobar que todos los datos tuvieran valores dentro del rango esperable, y la no existencia de inconsistencias lógicas entre variables, ni datos imposibles. En caso de existir alguno de éstos se procedió a corregir la información registrada en la base de datos cotejando la información con la de la historia clínica. Con la base de datos depurada se realizó el análisis estadístico descriptivo. Se describieron las variables mediante el estadístico más apropiado a la naturaleza y escala de medida de cada una. Media, desviación estándar (DS) o mediana, rango intercuartil (RIQ) para variables continuas, frecuencias absolutas o frecuencias relativas en porcentaje para variables categóricas.

En segundo lugar tanto para la ferritina como para el IST, se calcularon los puntos de corte óptimos, teniendo en cuenta aquellos puntos de corte que maximizan la sensibilidad y la especificidad simultáneamente en nuestros pacientes con penalizaciones idénticas, es decir otorgándole el mismo valor a un falso positivo que a un falso negativo, mediante la construcción y el análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic)(109,110). Estas curvas fueron desarrolladas por los operadores de radar e introducidas en la investigación clínica por los radiólogos Hanley y McNeil. Son curvas en las que se presenta la sensibilidad en función de los falsos positivos (complementario de la especificidad) para distintos puntos de corte.

Un parámetro para evaluar la bondad de la prueba es el área bajo la curva que tomará valores entre 1 (prueba perfecta) y 0,5 (prueba inútil). Puede demostrarse, que esta área puede interpretarse como la probabilidad de que ante un par de individuos, uno enfermo y el otro sano, la prueba los clasifique correctamente.

Youden en 1950 propuso un índice en el que se obtiene un único valor "mezclando" sensibilidad y especificidad, se calcula según la fórmula (sensibilidad + especificidad - 1). El índice de Youden identifica el punto de corte que determina la sensibilidad y especificidad más alta conjuntamente. Gráficamente, éste corresponde al punto de la curva ROC más cercano al ángulo superior-izquierdo del gráfico (punto 0,1), es decir, más cercano al punto del gráfico cuya sensibilidad = 100% y especificidad = 100% (111).

En tercer lugar, se calculó la exactitud diagnóstica para cada uno de los parámetros analíticos relacionados con la sobrecarga férrica y los parámetros genéticos tanto de manera individual como combinada. Se calculó la bondad clasificatoria mediante la distribución de los pacientes en una tabla 2x2. A partir de la tabla se calcularon los índices de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positivo y negativo, mediante la estimación puntual e intervalos de confianza al 95%.(cálculo binomial).

FASE DE VALIDACIÓN EXTERNA DEL ALGORITMO

1. DISEÑO

El diseño de estudio empleado para la fase de validación del algoritmo empleamos un diseño de corte transversal de una cohorte prospectiva.

2. SUJETOS DE ESTUDIO

Para la validación del algoritmo se reclutaron todos los pacientes consecutivos remitidos por los servicios de digestivo y hematología de los siguientes hospitales de la Comunidad Autónoma Vasca (H. Alto Deba, H. Bidasoa, H. Cruces, H Donostia, H Galdakano, H. Mendaro) durante el período Diciembre 2010-Abril 2013, y que cumplieran los siguientes criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

2.1. Criterios de inclusión.

Pacientes > 18 años con SBH (ferritina y/o IST) confirmada en una segunda extracción a los que se les realizan pruebas genéticas y una RM 1,5 teslas para la medición de concentración hepática de hierro.

2.2. Criterios de exclusión.

No confirmación de la SBH en una 2ª extracción, un IST<20%, claustrofobia, existencia de neoplasias malignas, enfermedades inflamatorias crónicas o infecciones crónicas.

3. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Las variables que se recogieron para esta segunda fase del estudio fueron las siguientes:

3.1. Depósito de Hierro hepático.

- *La concentración hepática de hierro (CHH) medida por RM en mmol/gr. Esta variable se dicotomizó en sobrecarga significativa de hierro Sí o No, teniendo en cuenta un punto de corte de 60 µmol/gr.*

- El Índice de hierro Hepático (IHH), que lo calculamos dividiendo la CHH entre la edad. Un valor >1,9 es indicativo de alta sobrecarga de hierro.

3.2. Datos de anamnesis y exploración física.

- Fecha de nacimiento. Codificada como día, mes y año.
- Sexo (hombre, mujer),
- Ingesta de alcohol (gr/semana). Esta variable se categorizó en leve: <20 gr/semana en mujeres o <40gr/semana en hombres, moderada: 20-60 gr/semana en mujeres o 40-60 gr/semana en hombre y severa: >60 gr/semana.
- Peso (kg.)
- Talla (cm)
- IMC (kg/m²). Esta variable se categorizó en (normal ≤ 25, sobrepeso >25-≤30 y obesidad >30)(102).
- Presión arterial (sistólica y diastólica en mmHg),
- Perímetro de cintura (cm).

3.3. Parámetros analíticos.

- Hemoglobina(gr/dl)
- VCM (fl)
- Plaquetas (10.9/l)
- Leucocitos(10.9/l)
- Neutrófilos(10.9/l)
- linfocitos(10.9/l)
- VSG (mm/h)
- PCR (mg/dl)
- Ferritina. Variable cuantitativa medida en ng/ml. Esta variable se categorizó en tres ocasiones, siguiendo los mismos puntos de corte establecidos en la derivación.
- IST. Índice de saturación de la transferrina, variable cuantitativa medida en %. Esta variable se categorizó en tres ocasiones, siguiendo los mismos puntos de corte establecidos en la derivación.

- *Análisis genéticos del gen HFE. C282Y (sin mutación, homocigosis o heterocigosis), H63D (sin mutación, homocigosis o heterocigosis) y S65C (sin mutación, homocigosis o heterocigosis)*
- *Glucemia (mgr/dl)*
- *Creatinina (mg/dl)*
- *Perfil lipídico (CT, cHDL, cLDL, TG), todas ellas medidas en mg/dl.*
- *Enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT)*
- *serología VHB y VHC (positivo, negativo, core positivo) y VIH (positivo, negativo).*
- *TTo previo o durante el estudio para HTA. Variable dicotómica Si o No*
- *TTo previo o durante el estudio para la dislipemia. Variable dicotómica Si o No*
- *TTo previo o durante el estudio para la DM. Variable dicotómica Si o No*
- *TTo previo o durante el estudio para la hiperuricemia. Variable dicotómica Si o No*

3.4. Depósito de grasa en hígado.

- *Esteatosis hepática en la RM (si, no)(112,113).*

3.5. Síndrome metabólico.

La presencia de tres de los cinco factores de riesgo que aparecen en la tabla 2 constituye el diagnóstico de síndrome metabólico. Para la definición de síndrome metabólico me he basado en los resultados publicados en la revista *Circulation* en el 2009 (35).

Factores de Riesgo	Puntos de corte
Perímetro abdominal	≥94 en hombres, ≥80 en mujeres
TG elevados o Tratamiento para la elevación de los TG	≥150 mgr/dl
Disminución de HDL o tratamiento para a la disminución del HDL	<40 mgr/dl en hombres, <50 mgr/dl en mujeres
Hipertensión arterial o tratamiento para la hipertensión	Sistólica ≥ 130 y/o diastólica ≥85 mmHg
Hiper glucemia o tratamiento para la hiper glucemia	≥100 mgr/dl

Tabla 2: Factores de riesgo con los puntos de corte utilizados para diagnóstico de síndrome metabólico

RECOGIDA DE DATOS Y ANALISIS ESTADÍSTICO

La recogida de los datos se realizó de manera prospectiva. Todos los datos se recogieron en un formulario que posteriormente se vació en una base de datos en Excel diseñada para tal fin. La base de datos en Excel se importó a STATA 14.1® donde se realizaron los análisis estadísticos.

Primeramente, se realizó un análisis descriptivo para control de calidad de los datos, es decir para comprobar que todos los datos tuvieran valores dentro del rango esperable, y la no existencia de inconsistencias lógicas entre variables, ni datos imposibles. En caso de existir alguno de éstos se procedió a corregir la información registrada en la base de datos cotejando la información con la de la historia clínica. Con la base de datos depurada se realizó el análisis estadístico descriptivo. Se describieron las variables mediante el estadístico más apropiado a la naturaleza y escala de medida de cada una. Media, desviación estándar o rango de valores para variables continuas, frecuencias absolutas o frecuencias relativas en porcentaje para variables categóricas.

En segundo lugar, se calculó la exactitud diagnóstica del algoritmo propuesto. Calculamos la bondad clasificatoria mediante la distribución de los pacientes en una tabla 2x2. A partir de la tabla se calcularon los índices de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positivo y negativo, mediante la estimación puntual e intervalos de confianza al 95%.(cálculo binomial)

Material y Métodos

En tercer lugar, se realizó una descripción de la prevalencia de los hipotéticos factores de riesgo: síndrome metabólico, de enlismo y de esteatosis mediante la estimación puntual y los Intervalos de confianza al 95%. Con el fin de estimar valores ausentes en aquellas variables que servían para indicar si los pacientes tenían síndrome metabólico o no se realizó un método de imputación simple. Se aplicó el test de X^2 y el test exacto de Fisher para comparar la distribución de las variables cualitativas en los diferentes grupos y la t de Student en el caso de las variables cuantitativas.

En cuarto lugar, se elaboró un árbol de decisión en el que se comparó el coste-efectividad del algoritmo diagnóstico para alta sobrecarga de hierro propuesto con la práctica habitual (algoritmo propuesto por la Asociación Europea para el estudio del hígado).

Para el algoritmo diagnóstico se utilizaron dos modos de categorizar la respuesta a las pruebas diagnósticas (COMS y ColHH).

La probabilidad de los nodos de azar se obtuvo de la cohorte de validación. Los costes sanitarios directos se obtuvieron de la publicación de las tarifas anuales del 2017 de osakidetza. Los costes indirectos se sacaron de <http://www.datosmacro.com/mercado-laboral/salario-medio/espana>.

Los costes de transporte se obtuvieron de la web de euskotren.

Se tuvieron en cuenta los costes del procedimiento en sí, no se establecieron otros costes asociados al manejo clínico ni tampoco se estimaron la utilidad de los estadios finales.

Se supuso que los costes médicos directos eran idénticos en las dos alternativas por lo que no se estimaron ni se tuvieron en cuenta.

El acortamiento de la esperanza de vida se extrajo del artículo de Milman (114). Se tuvieron en cuenta las características muestrales de distribución etaria y por sexo y siempre referenciadas a la esperanza de vida de la Comunidad Autónoma vasca. El programa utilizado para estos cálculos fue TreeAge Pro Healthcare.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE DE DERIVACIÓN

De los 457 pacientes consecutivos incluidos por haberse realizado una RNM para estudio de sobrecarga férrica entre el 2001 y 2005, 215 fueron excluidos por no disponer de datos analíticos, genéticos o la edad al diagnóstico (variable necesaria para el cálculo del IHH), quedando incluidos en el análisis un total de 242 pacientes.

Tal y como se aprecia en la tabla 3, los pacientes en su mayoría eran hombres (81,2%) y con una mediana de edad de 52,5 años.

Algo más de la mitad de los pacientes fueron remitidos por profesionales del Hospital Aránzazu y Hospital Gipuzkoa (actualmente unificados en el HUD), un 18,18% del H. de Mendaró, un 14,46% del Hospital Comarcal Bidasoa, un 10,3% de Atención Primaria de Gipuzkoa Oeste y casi un 3% de pacientes donde su procedencia era desconocida.

1. MARCADORES BIOQUÍMICOS

En cuanto a los marcadores del metabolismo férrico, la mediana de la ferritina de los pacientes fué de 663,5 y del 50% en el IST, valores por encima del rango normal como era de esperar (tabla 3). Del total de pacientes, el 87,6% tenía una elevación de la ferritina cuando esta se categorizaba según los criterios de la OMS (>300 en hombres y >200 en mujer), que se reducía a la mitad cuando los criterios que se usaban para categorizarla eran los criterios óptimos para IHH (>900 en hombres y >230 en mujeres) y a un 43% cuando los criterios que se usaban eran los criterios óptimos para la SSH (>922 en hombres y >228 en mujeres). El IST se encontraba elevado en el 58,3% de los pacientes teniendo en cuenta los criterios de la OMS (>45) que al igual que la ferritina descendía cuando se categorizaba según los criterios óptimos para IHH (>62) y criterios óptimos para SSH (>63), con un 31,8% y un 31,4%. En las figuras 5, 6 y 7 se pueden ver las representaciones gráficas mediante histograma de la ferritina en función del sexo, y la del IST en todos los individuos.

La elevación de los dos parámetros simultáneamente (ferritina e IST) estaba presente en el 50% de los individuos siguiendo los criterios de la OMS, en el 20,26% si los criterios utilizados fueron los criterios óptimos para IHH y en un 19,42% cuando utilizamos los criterios óptimos para SSH.

Resultados

Variables	Frecuencia (%)
Sexo (hombre)	198 (81,2)
Hospitales	
Gipuzkoa Oeste AP	25 (10,33)
H Aranzazu	106 (43,8)
H Gipuzkoa	27 (11,16)
HC Bidasoa	35 (14,46)
Mendaro	44 (18,18)
Deconocido	5 (2,7)
Hiperferritinemia según COMS	212 (87,6)
IST >45	141 (58,26)
IST >45 + Hiperferritinemia	121 (50,0)
Hiperferritinemia según ColHH	110 (45,5)
IST >63	76 (31,4)
IST >63 + Hiperferritinemia	49 (20,26)
Hiperferritinemia según CoSSH	105 (43,39)
IST >62	77 (31,82)
IST >62 + Hiperferritinemia	47 (19,42)
Mutaciones gen HFE	
no mutaciones	61 (25,21)
Htz H63D	74 (30,58)
Htz C282Y	21 (8,68)
Htz-Htz	27 (11,16)
Hmz H63D	27 (11,16)
Hmz C282Y	28 (11,57)
tzZ S65C	4 (1,65)
Sobrecarga de hierro (IHH>1,9) †	36 (14,88)
Sobrecarga significativa (60 µmol/gr)	69 (28,5)
RM categorías (µmol/gr)	
≤36	141 (58,3)
>36-80	53 (21,9)
>80	48 (19,8)
Esteatosis hepática en RM n=65	10 (15,38)

Tabla 3: Características de los pacientes remitidos para estudio de sobrecarga férrica (n=242)†Índice de Hierro hepático (IHH) se calcula dividiendo la concentración de hierro hepático entre la edad. Un valor>1.9 es indicativo de alta sobrecarga de hierro.

2. MARCADORES GENÉTICOS

Respecto a las mutaciones genéticas del gen HFE, el hallazgo más frecuente fue la mutación H63D heterocigoto (htz) en el 31,4 % de los pacientes estudiados, seguida por la C282Y homocigosis (Hmz) con un 11,57%, el H63D hhz con un 11,16% y la doble heterocigosis con un 11,16%. Dentro de la doble heterocigosis la combinación más frecuente (25/27) fue C282Y/H63D. Cabe destacar que 61 pacientes (25,21%) no presentaron ningún tipo de mutación.

Si nos fijamos exclusivamente en los individuos en los que se observa por RM que tienen alta sobrecarga de hierro la distribución de las mutaciones genéticas fue la siguiente: 56% C282Y Hmz, 14% H63D hhz , 11% H63D Hmz, 6% doble heterocigoto , 3% C282Y hhz y un 11% no tuvo ninguna mutación.

Variable	Mediana (P25-P75)
Ferritina	663,5(415-1056)
IST	50,5(36-69)
Hierro (RM)	30 (18,5-67,7)
Edad	52,5 (13,3)

Tabla 4: Variables cuantitativas de los 242 individuos de la cohorte de derivación

3. DEPÓSITO HEPÁTICO

La mediana de la concentración hepática de hierro en la RM fue de 30 $\mu\text{mol/gr}$ (18,5-67,7) (tabla 4). Algo más de la mitad de los pacientes tenían una concentración de hierro hepático normal ($\leq 36 \mu\text{mol/gr}$), el 22% tenían sobrecarga moderada de hierro (>36 a $80 \mu\text{mol/gr}$), y el resto una alta sobrecarga ($>80 \mu\text{mol/gr}$). En la figura 7 se puede ver la representación gráfica mediante histograma de la concentración hepática de hierro.

De los 242 pacientes, 36 (14,8%) fueron diagnosticados de alta sobrecarga de hierro hepático, por presentar un IHH $>1,9$ en la RM. Y 69 (28%) fueron diagnosticados de sobrecarga significativa hepática de hierro por presentar en la RM unos valores de hierro $>60 \mu\text{mol/gr}$.

La grasa hepática se midió mediante RM en una muestra de 65 (27%) pacientes de los 242 y de ellos 10 (15,3%) presentaron esteatosis.

Resultados

La media de hierro hepático de los pacientes con esteatosis fue de 23 (18-29). En ninguno de los pacientes con esteatosis se evidenció sobrecarga significativa de hierro en la RM.

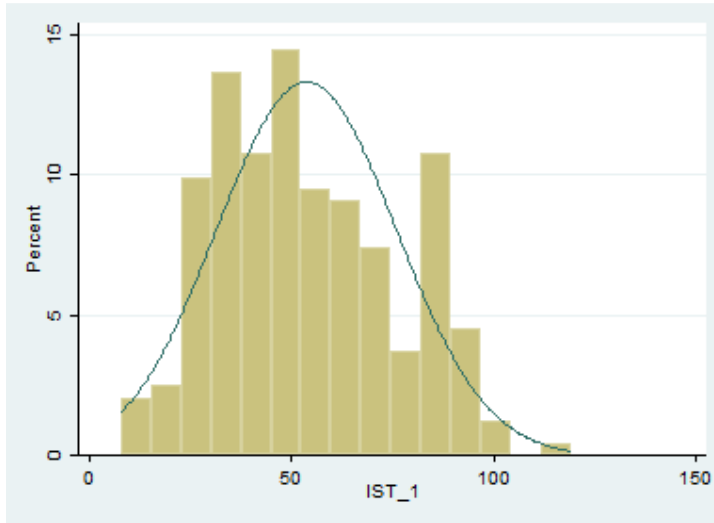


Figura 5: Distribución en porcentaje del IST

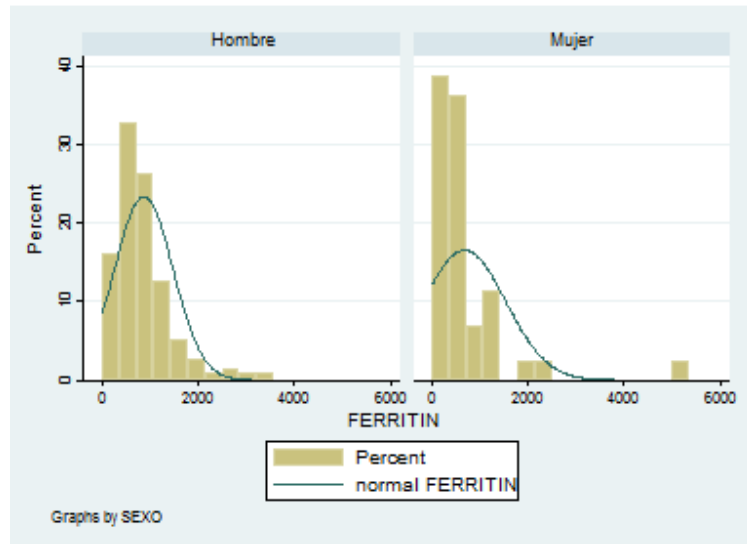


Figura 6: Distribución en porcentaje de la ferritina por sexos

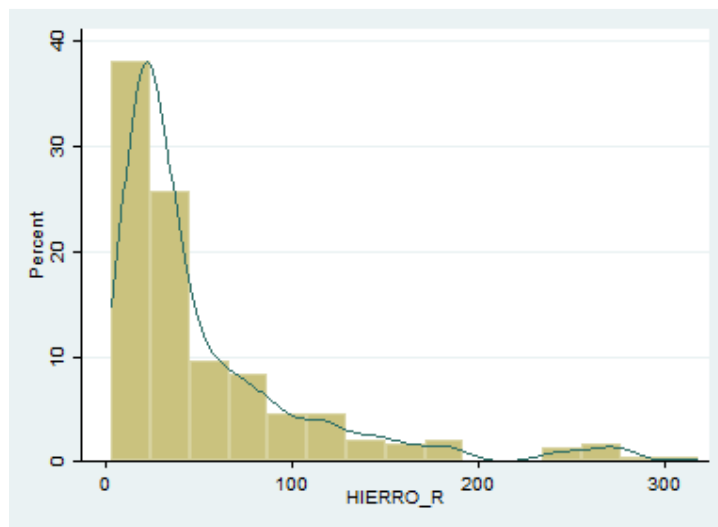


Figura 7: Distribución en porcentaje de la CHH en RM

ELABORACIÓN DE LOS ALGORITMOS

1. ALGORITMO PARA ALTA SOBRECARGA IHH>1,9 Y COMS

Para poder elaborar el algoritmo de alta sobrecarga férrica, primeramente se identificaron aquellos marcadores que pudieran formar parte del mismo. Para ello tal y como se describe en el apartado de material y métodos se calcularon los valores de sensibilidad y especificidad para cada uno de los marcadores séricos (analítica), genéticos y su combinación, tomando como estándar de referencia de alta sobrecarga de hierro el IHH>1,9 (tabla 5).

En cuanto a los marcadores séricos vimos como el IST se encontraba elevado (IST>45%) en algo más de la mitad de los pacientes, lo que nos dio un valor de sensibilidad alto de 91,7% y una especificidad baja de 47,6%.

En el caso de la ferritina casi todos los pacientes (212/242) tuvieron valores elevados (>300 en hombres y >200 en mujeres). Solamente en 30 individuos los niveles de ferritina fueron normales, lo que nos dio un valor de sensibilidad muy alto de 100% y una especificidad muy baja del 16% (esto fue debido a que valores de ferritina altos también se dan en procesos inflamatorios, crónicos, proliferativos...)

La combinación de estos dos marcadores séricos con el operador lógico AND (es decir considerar positivos solo cuando existían simultáneamente niveles altos de ferritina y de IST) aumentó ligeramente la especificidad de 47,6 % que se obtenía con el IST>45 a un 57,3 %.

Mientras que la combinación de estos marcadores séricos con el operador lógico OR (es decir la presencia de niveles altos de ferritina o de niveles altos de IST) aumentó la sensibilidad a 100%, manteniendo unos niveles bajos de especificidad. Como era de esperar, al combinar los marcadores con el operador lógico AND se aumentaba la especificidad mientras que si se combinaban con operador lógico OR lo que aumentaba era la sensibilidad.

En resumen, los **marcadores séricos** son muy **sensibles**, y van a permitir **descartar** alta sobrecarga férrica si el resultado es negativo.

ANALITICA				
Pruebas	Enfermo	Sano	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
IST				
>45	33	108	91.7 (77.5 a 98.2)	47.6 (40.6 a 54.6)
≤ 45	3	98		
Ferritina				
+	36	176	100 (90.3 a 100)	14.6 (10 a 20.1)
-	0	30		
IST y Ferritina				
+	33	88	91.7 (77.5 a 98.2)	57.3 (50.2 a 64.1)
-	3	118		
IST o Ferritina				
+	36	196	100 (90.3 a 100)	4.85 (2.4 a 8.8)
-	0	10		

Tabla 5: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos para diagnóstico de alta sobrecarga férrica hepática (IHH>1,9) y COMS

Tal y como se aprecia en la tabla 6, y al contrario de lo que sucede con los marcadores séricos, los marcadores genéticos son más específicos.

En concreto las mutaciones más específicas fueron la mutación S65C y la mutación C282Y Hmz con una especificidad del 98% y 96% seguidas de la mutación H63D Hmz y de la combinación del C282Y Htz y H63D Htz cuya especificidad está entorno al 90%. El resto de las combinaciones de las diferentes mutaciones genéticas tienen una especificidad menor bajando incluso algunas al 44,7%. A pesar de que la mutación S65C obtuvo un valor de sensibilidad muy alta no la tuvimos en cuenta en los análisis posteriores por su baja frecuencia.

Dicho de otro modo, los marcadores genéticos son positivos en un número reducido de los enfermos y si nos guiásemos por ellos muchos enfermos escaparían al diagnóstico.

Resultados

GENÉTICA				
Pruebas	Enfermo	Sano	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad(IC 95%)
C282Y Hmz				
+	20	8	55.6 (38.1 a 72.1)	96.1 (92.5 a 98.3)
-	16	198		
H63D Hmz				
+	4	23	11.1 (3.11 a 26.1)	88.8 (83.7 a 92.8)
-	32	183		
C282Y Hmz o H63D Hmz				
+	24	31	66.7 (49 a 81.4)	85 (79.3 a 89.5)
-	12	175		
C282Y htz				
+	1	20	2.78 (0.1 a 14.5)	90.3 (85.4 a 94)
-	35	186		
H63D htz				
+	5	69	13.9 (4.67 a 29.5)	66.5 (59.6 a 72.9)
-	31	137		
C282Yhtz o H63D htz				
+	6	89	16.7 (6.37 a 32.8)	56.8 (49.7 a 63.7)
-	30	117		
C282Yhtz y H63D htz				
+	2	23	5.56 (0.68 a 18.7)	88.8 (83.7 a 92.8)
-	34	183		
S65C htz				
+	0	4	0 (0 a 9.74)	98 (95 a 99.5)
-	36	202		
C282Y Hmz o C282y/H63D				
+	22	31	61.1 (43.5 a 76.9)	85 (79.3 a 89.5)
-	14	175		
C282Y Hmz o C282Y/H63D o H63D htz				
+	26	54	72.2 (54.8 a 85.8)	73.8 (67.2 a 79.7)
-	10	152		

Tabla 6: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores genéticos para diagnóstico de alta sobrecarga férrica hepática (IHH>1,9) y COMS.

Los **marcadores genéticos** al ser más **específicos** van a permitir **confirmar** alta sobrecarga férrica hepática si se produce un resultado positivo.

El siguiente paso fue la combinación de los marcadores séricos con los marcadores genéticos, buscando aumentar la sensibilidad y la especificidad (tabla 7). De las tres combinaciones la presencia de niveles elevados de IST y ferritina unidos a la presencia de C282Y Hmz fue la combinación que obtuvo una especificidad más alta con un valor próximo al 98%, junto con un intervalo de confianza muy estrecho.

ANALITICA+GENÉTICA				
Pruebas	Enfermo	Sano	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad(IC 95%)
IST y ferritina y C282YHz				
+	19	5	52.8 (35.5 a 69.6)	97.6 (94.4 a 99.2)
-	17	201		
IST y ferritina y gen*				
+	21	16	58.3 (40.8 a 74.5)	92.2 (87.7 a 95.5)
-	15	190		
IST y ferritina y gen3**				
+	24	28	66.7 (49 a 81.4)	85.9 (80.4 a 90.4)
-	12	178		

*gen (C282Y Hz o C282Y/H63DHz); **gen3 (C282Y Hz o C282Y/H63D o H63D Hz)

Tabla 7: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos combinados con los genéticos para diagnóstico de alta sobrecarga férrica hepática (IHH>1,9) y COMS

Una vez calculados los valores de exactitud de las posibles combinaciones, de entre todas ellas, se seleccionaron aquellas con mejor rendimiento para poder elaborar el algoritmo.

Tal y como se aprecia en la figura 8 la presencia de un IST o ferritina negativa (valores normales de IST y ferritina) permite descartar alta sobrecarga férrica en un 50% de los pacientes, con un valor predictivo negativo (VPN) del 97,5%.

El ser homocigoto para el C282Y y tener valores altos para el IST y la ferritina confirma alta sobrecarga férrica en un 10% de los individuos con un valor predictivo positivo próximo al 80%. Con esto sólo será necesaria la realización de una RM en el 40% de los casos restantes para disminuir la incertidumbre y optimizar el manejo clínico.

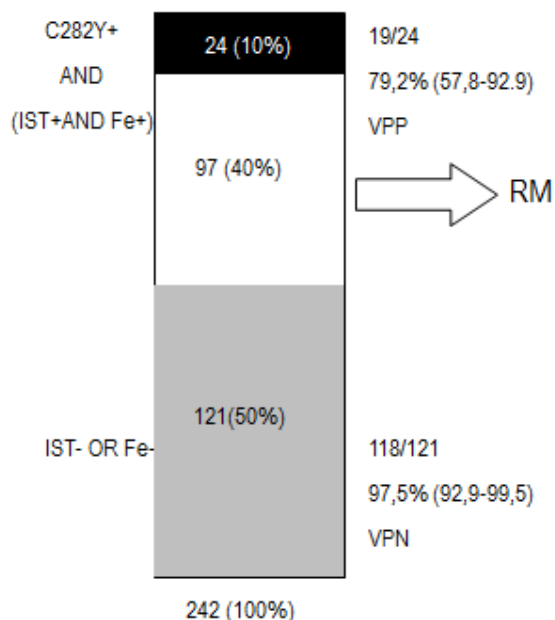


Figura 8: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de alta sobrecarga férrica hepática (IHH>1,9) y COMS.

El algoritmo quedaría de la siguiente manera (figura 9):

Si alguno de los marcadores serológicos resulta negativo (valores dentro del rango normal), automáticamente descartaríamos alta sobrecarga de hierro hepático y por lo tanto no se le indicaría ningún tratamiento. Tres individuos de los 121 que tienen algún marcador sérico negativo, serían considerados como sanos siendo en realidad enfermos.

Si por el contrario, los dos marcadores serológicos resultan positivos, habría que realizar un test genético para ver si el paciente tiene la mutación genética C282YHmz. Si el resultado de la prueba genética es positivo se considera que el paciente tiene alta sobrecarga de hierro hepático y se iniciaría tratamiento mediante sangrías. En este caso a 24 pacientes les indicaríamos tratamiento con sangrías cuando son 19 los que realmente

tienen dicha sobrecarga. Tendríamos 5 falsos positivos, es decir 5 sanos a los que consideraríamos enfermos.

Si el resultado genético resulta negativo, al paciente se le tendría que realizar una RM para poder completar el diagnóstico.

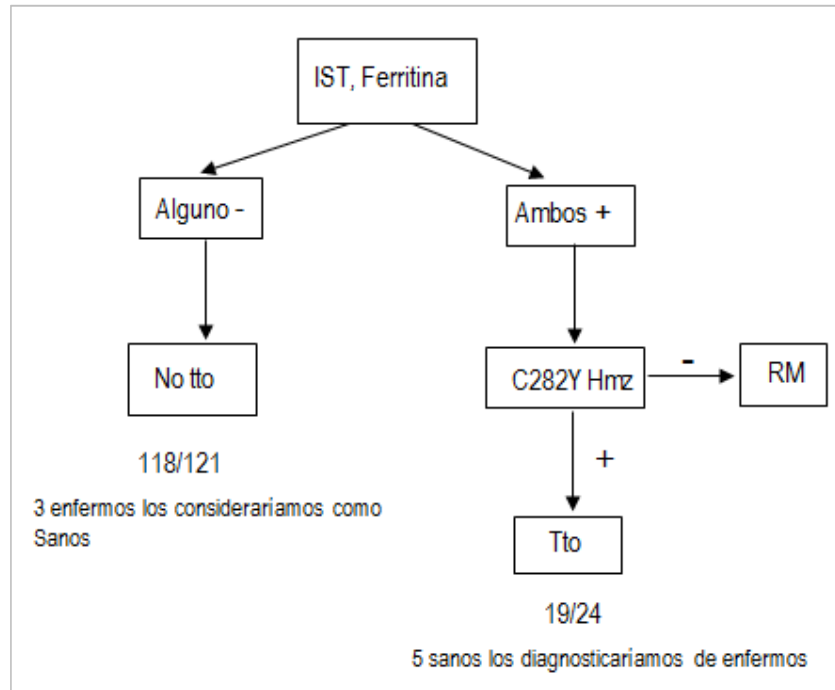


Figura 9: algoritmo diagnóstico de alta sobrecarga de hierro hepático (IHH>1,9) y COMS

2. ALGORITMO PARA ALTA SOBRECARGA IHH>1,9 Y CoIHH.

Para este nuevo algoritmo los puntos de corte que se usaron como valores altos de ferritina y de IST fueron los obtenidos de la curva ROC, como ya se ha comentado en el apartado material y métodos.

En la figura 10 se puede apreciar la curva ROC del IST para discriminar alta sobrecarga de hierro hepático (IHH>1,9). El Área Bajo la Curva (ABC) para el IST fue de 0,85. Teniendo en cuenta un IST >63 como punto de corte más informativo para clasificar los individuos con alta sobrecarga de

Resultados

hierro, se obtuvieron unos valores de sensibilidad de 88,9% y de especificidad de 78,6%. En la figura 11 se puede ver como se distribuyen los pacientes por encima o por debajo de la línea horizontal que es la línea que indica el valor de IST >63, en función de si tienen o no un IHH >1,9. Vemos como en el grupo de individuos con IHH ≤ 1,9 la mayoría de los puntos se encuentran agrupados por debajo de la línea y por el contrario los individuos con IHH > 1,9 se encuentran concentrados por encima de la línea.

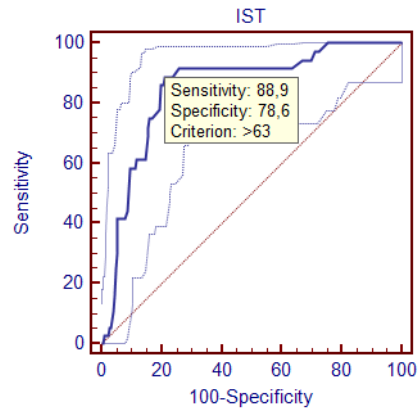


Figura 10: Curva ROC del IST para discriminar alta sobrecarga de hierro hepático (IHH > 1,9)

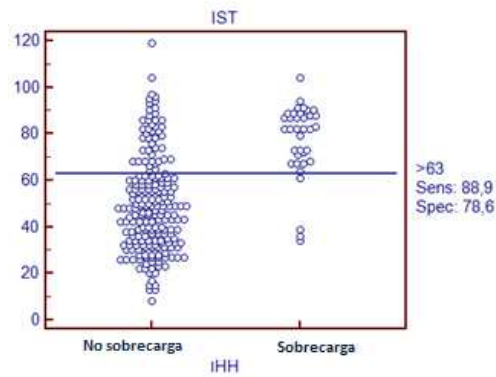


Figura 11: Diagrama de puntos de la clasificación para IST > 63 (CoIHH)

La búsqueda del punto de corte óptimo para ferritina fue análoga a la realizada con el IST. Este punto se buscó mediante una curva ROC. La diferencia fue que para el caso de la ferritina, se construyeron dos curvas en función del sexo. El punto de corte obtenido en la ferritina en el grupo de los hombres fue >900 (figura 12) con un ABC de 0.81 y en el de las mujeres >228 (figura 15) con un ABC de 0,61. Si nos fijamos en el ABC y en el diagrama de puntos (figura 13 y 15), se aprecia cómo el punto de corte obtenido para la ferritina en hombres discrimina mejor entre individuos con alta sobrecarga de hierro que el punto de corte de las mujeres.

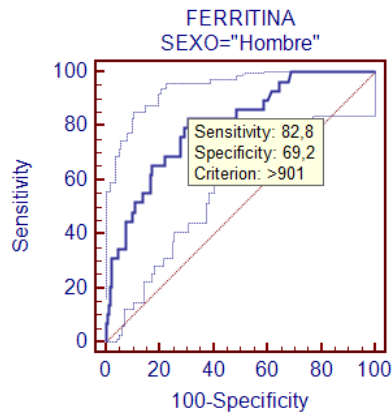


Figura 12: Curva ROC de la ferritina para alta sobrecarga hepática (IHH > 1,9) en los hombres (CoIHH)

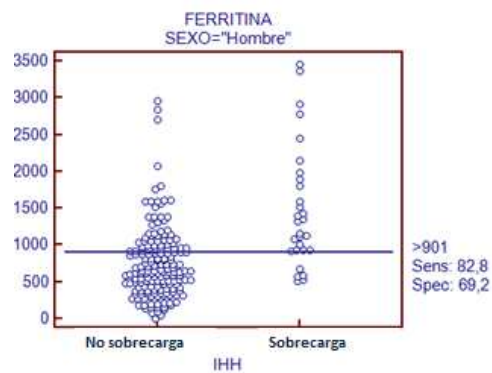


Figura 13: Diagrama de puntos de la clasificación para Ferritina >900 en hombres (CoIHH)

Resultados

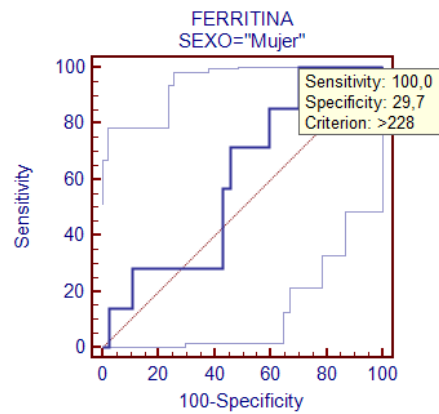


Figura 14: Curva ROC de la ferritina para discriminar alta sobrecarga de hierro hepático (IHH>1,9) en las mujeres

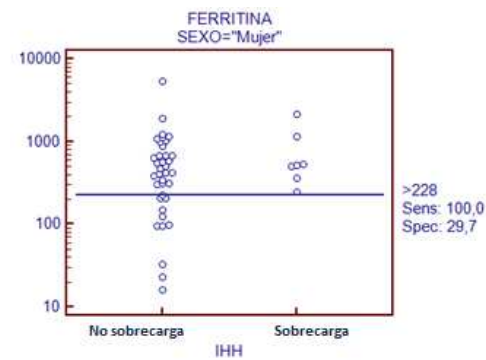


Figura 15: Diagrama de puntos de clasificación para ferritina >228 en mujeres (ColHH)

Tras obtener los nuevos puntos de corte para el IST y la ferritina, se calcularon de nuevo los valores de exactitud diagnóstica para cada uno de los parámetros (tabla 8).

Al subir el punto de corte del IST de 45 a 63 se redujo el número de individuos con resultado positivo en la prueba y se aumentó el número de

individuos con resultado negativo. Este cambio se tradujo en un aumento de casi 30 puntos en la sensibilidad de 47,6% a 78,6% y en un ligero descenso en la especificidad de un 91,7% a un 88,9%. Con la ferritina sucedió lo mismo que con el IST al subir el punto de corte a 900, se aumentó la especificidad en unos 47 puntos bajando la sensibilidad en 14 puntos. Lo mismo ocurrió en la combinación de los dos marcadores séricos tanto con el operador lógico AND (es decir serán positivos cuando existan niveles altos de ferritina y de IST) como con el OR (es decir la presencia de niveles altos de ferritina o de niveles altos de IST).

ANALITICA				
Pruebas	Enfermo	Sano	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
IST				
>63	32	44	88,9 (73,9 a 96,9)	78,6 (72,4 a 84)
≤ 63	4	162		
Ferritina				
+	31	79	86,1 (70,5 a 95,3)	61,7 (54,6 a 68,3)
-	5	127		
IST y Ferritina				
+	29	20	80,6 (64 a 91,8)	90,3 (85,4 a 94)
-	7	186		
IST o Ferritina				
+	34	103	94,4 (81,3 a 99,3)	50 (43 a 57)
-	2	103		

Tabla 8: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos para alta sobrecarga férrica hepática (IHH>1,9) y ColHH

El siguiente paso fue combinar los marcadores séricos con los marcadores genéticos (tabla 9). En las tres combinaciones se pudo apreciar como los valores de especificidad comparados con los obtenidos con los puntos de corte de la OMS eran ligeramente más altos, llegando al 99,5% tanto en la combinación del IST y ferritina y C282Y HmZ como en la combinación IST y ferritina y (C282Y Hz o C282Y/H63DHZ).

ANALITICA+GENÉTICA				
Pruebas	Enfermo	Sano	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
IST y ferritina y C282YHz				
+	17	1	47,2 (30,4 a 64,5)	99,5 (97,3 a 100)
-	19	205		
IST y ferritina y gen*				
+	19	1	52,8 (35,5 a 69,6)	99,5 (97,3 a 100)
-	17	205		
IST y ferritina y gen3**				
+	21	3	58,3 (40,8 a 74,5)	98,5 (95,8 a 99,7)
-	15	203		

*gen (C282Y Hz o C282Y/H63DHz); **gen3 (C282Y Hz o C282Y/H63D o H63D Hz)

Tabla 9: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos combinados con los genéticos para diagnóstico de alta sobrecarga férrica hepática (IHH>1,9) y ColHH

Con los valores de exactitud de las posibles combinaciones, de manera muy similar a lo realizado con los puntos de corte de la OMS elaboramos el nuevo algoritmo.

Como se puede observar en la figura 16, cerca del 80% de los 242 individuos tuvieron alguno de los marcadores séricos en rangos normales. Esto era un 30% más que el obtenido con el algoritmo creado con los puntos de corte de la OMS. El VPN fue del 96,4%, muy parecido al obtenido con los puntos de corte de la OMS.

En el polo opuesto del algoritmo se ve cómo el 7,4% de los pacientes tuvieron elevados los marcadores séricos y la mutación C282Y Hmz observándose un VPP del 94,4%. Este VPP fue ligeramente superior al obtenido con los puntos de corte de la OMS, que estaba muy próximo al 80%. Con estos nuevos puntos solo sería necesario hacer RM al 12,8% de los individuos. Con este algoritmo se reducirían entorno a un 27% las RM, comparadas con el algoritmo anterior.

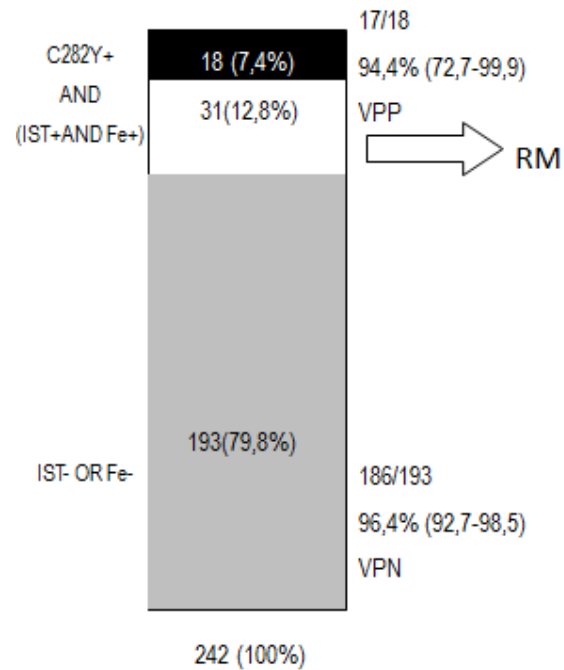


Figura 16: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de alta sobrecarga férrica hepática (IHH>1.9) y ColHH

El algoritmo con los nuevos puntos de corte (IST>63, ferritina >900 en el hombre y >228 en la mujer), quedaría tal y como aparece en la figura 17. Si alguno de los marcadores serológicos resulta negativo automáticamente se descartaría alta sobrecarga de hierro hepático y por lo tanto no se le indicaría ningún tratamiento. Siete individuos de los 193 que tienen alguno de los marcadores negativos se les consideraría como sanos a pesar de presentar alta sobrecarga de hierro en el hígado. Es decir este algoritmo produce 7 falsos negativos.

Si por el contrario, los dos marcadores serológicos resultan positivos, habría que realizar un test genético para ver si el paciente tiene la mutación genética C282Y Hmz. Si el resultado del test genético es positivo se

Resultados

consideraría que el paciente tiene alta sobrecarga de hierro hepático y se iniciaría tratamiento mediante sangrías. En este caso a 18 pacientes se les indicaría tratamiento con sangrías cuando son 17 los que realmente tienen dicha sobrecarga. A un individuo sano se le consideraría sano por lo tanto habría 1 falso positivo. Si el resultado genético resulta negativo, al paciente se le tendría que realizar una RM para poder completar el diagnóstico.

Al comparar este algoritmo con el obtenido con los valores de IST y ferritina de la OMS se puede apreciar como los dos algoritmos fallan en 8 individuos aunque los fallos se distribuyen de modo diferente. Mientras el algoritmo con los puntos de corte de la OMS obtenía 3 falsos negativos y 5 falsos positivos en este los falsos negativos serían 7 y solo habría un falso positivo.

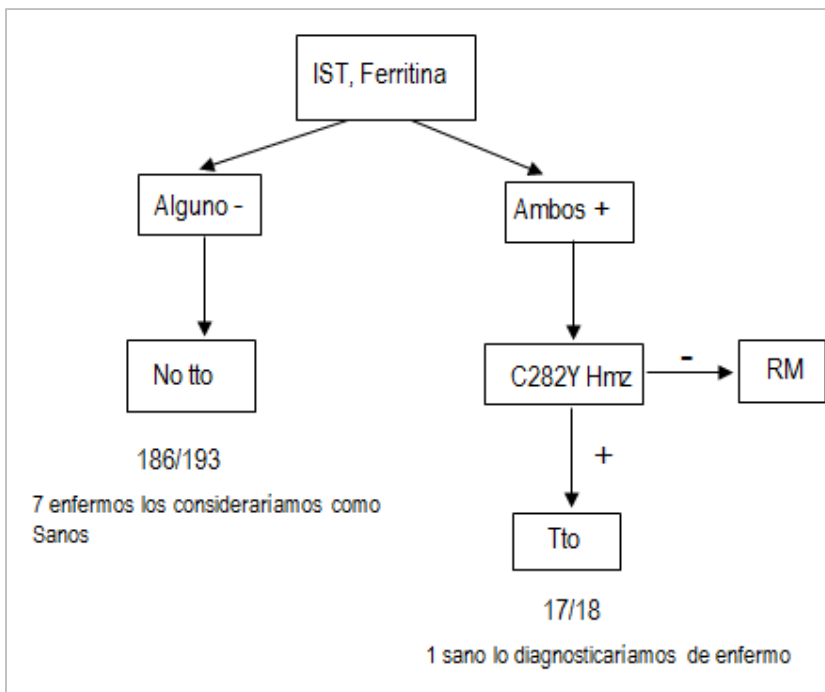


Figura 17: Algoritmo diagnóstico de alta sobrecarga de hierro hepático y CoIH

3. ALGORITMO PARA SOBRECARGA SIGNIFICATIVA RM>60 μMOL/GR Y COMS

Para elaborar el algoritmo de sobrecarga significativa férrica, primeramente, se identificaron aquellos marcadores que pudieran formar parte del mismo. Para ello tal y como se ha venido realizando en los algoritmos previos se calcularon los valores de sensibilidad y especificidad para cada uno de los marcadores séricos (analítica), genéticos y su combinación, tomando como estándar de referencia de sobrecarga significativa de hierro la CHH en RM >60 μmol/gr (tabla 10).

En cuanto a los marcadores séricos se vio como el IST estaba elevado (IST>45%) en algo más de la mitad de los pacientes, lo que nos dio un valor de sensibilidad de 84,1% y una especificidad de 52%.

En el caso de la ferritina casi todos los pacientes (212/242) tuvieron valores elevados (>300 en hombres y >200 en mujeres). Solamente en 30 individuos los niveles de ferritina fueron normales, obteniendo una sensibilidad muy alta del 100% y una especificidad muy baja del 17,3%.

La combinación de estos dos marcadores séricos con el operador lógico AND (es decir eran positivos cuando existían niveles altos de ferritina y de IST) aumentó ligeramente la especificidad a un 63,6 %, con unos valores de sensibilidad similares al obtenido con el IST (84%). Mientras que la combinación de estos marcadores séricos con el operador lógico OR (es decir la presencia de niveles altos de ferritina o de niveles altos de IST) aumentó la sensibilidad a 100%, manteniendo unos niveles muy bajos de especificidad. Como también se pudo apreciar en los algoritmos previos, al combinar los marcadores con AND se aumentaba la especificidad mientras que si se combinaban con OR lo que aumentaba era la sensibilidad.

En resumen, estos marcadores séricos son muy sensibles, y van a permitir descartar alta sobrecarga férrica si salen negativos.

Resultados

ANALITICA				
Pruebas	Enfermo	Sano	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
IST				
>45	58	83	84.1 (73.3 a 91.8)	52 (44.3 a 59.7)
≤ 45	11	90		
Ferritina				
+	69	143	100 (94.8 a 100)	17.3 (12 a 23.8)
-	0	30		
IST y Ferritina				
+	58	63	84.1 (73.3 a 91.8)	63.6 (55.9 a 70.8)
-	11	110		
IST o Ferritina				
+	69	163	100 (94.8 a 100)	5.78 (2.81 a 10.4)
-	0	10		

Tabla 10: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos para diagnóstico de sobrecarga significativa férrica hepática ($RM > 60 \mu\text{mol/gr}$) y COMS

De manera análoga a lo que sucedía con los algoritmos para alta sobrecarga de hierro los marcadores genéticos resultaron ser más específicos que los marcadores séricos (tabla 11).

En concreto los más específicos de todos fueron la mutación S65C y la C282Y Hmz con un valor de 98% y 96% seguido de la mutación H63D Hmz y de la combinación del C282Y Htz y H63D Htz cuya especificidad está entorno al 90%.

El resto de las combinaciones de las diferentes mutaciones genéticas tienen una especificidad menor llegando incluso a valores cerca del 45%. Cifras similares a las obtenidas cuando el estándar de referencia era el $IHH > 1,9$

GENÉTICA				
Pruebas	Enfermo	Sano	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
C282Y Hz				
+	21	7	30.4 (19.9 a 42.7)	96 (91.8 a 98.4)
-	48	166		
H63D Hz				
+	12	15	17.4 (9.32 a 28.4)	91.3 (86.1 a 95.1)
-	57	158		
C282Y Hz o H63D Hz				
+	33	22	47.8 (35.6 a 60.2)	87.3 (81.4 a 91.9)
-	36	151		
C282Y htz				
+	3	18	4.35(0.9 a 12.2)	89.6 (84.1 a 93.7)
-	66	155		
H63D htz				
+	13	61	18.8 (10.4 a 30.1)	64.7 (57.1 a 71.8)
-	56	112		
C282Yhtz o H63D htz				
+	16	79	23.2 (13.9 a 34.9)	54.3 (45.6 a 61.9)
-	53	94		
C282Yhtz y H63D htz				
+	8	17	11.6 (5.14 a 21.6)	90.2 (84.7 a 94.2)
-	61	156		
S65C htz				
+	1	3	1.45 (0.4 a 7.8)	98.3 (95 a 99.6)
-	68	170		
C282Y Hz o C282Y/H63DHz				
+	29	24	42 (30.2 a 54.5)	86.1 (80.1 a 90.9)
-	40	149		
C282Y Hz o C282Y/H63D o H63D Hz				
+	41	39	59.4 (46.9 a 71.1)	77.5 (70.5 a 83.5)
-	28	134		

Tabla 11: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores genéticos para diagnóstico de sobrecarga significativa férrica hepática (RM>60 $\mu\text{mol/gr}$) y COMS

Los marcadores genéticos al ser más específicos van a permitir confirmar sobrecarga significativa férrica hepática si se produce un resultado positivo.

Resultados

El siguiente paso fue la combinación de los marcadores séricos con los marcadores genéticos, buscando aumentar la sensibilidad y la especificidad (tabla 12). De las tres combinaciones la presencia de niveles elevados de IST y ferritina unidos a la presencia de C282Y Hmz fue la combinación que obtuvo una especificidad más alta con un valor próximo al 98%, junto con un intervalo de confianza más estrecho.

ANALITICA+GENÉTICA				
Pruebas	Enfermo	Sano	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
IST y ferritina y C282YHz				
+	20	4	29 (18.7 a 41.2)	97.7 (94.2 a 99.4)
-	49	169		
IST y ferritina y gen*				
+	28	9	40.6 (28.9 a 53.1)	94.8 (90.4 a 97.6)
-	41	164		
IST y ferritina y gen3**				
+	38	14	55.1 (42.6 a 67.1)	91.3 (86.1 a 95.1)
-	31	159		

*gen (C282Y Hz o C282Y/H63DHz); **gen3 (C282Y Hz o C282Y/H63D o H63D Hz)

Tabla 12: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos combinados con los genéticos para diagnóstico de sobrecarga significativa férrica hepática (RM>60 $\mu\text{mol/gr}$) y COMS

Tras calcular los valores de exactitud de las posibles combinaciones, de entre todas ellas, se seleccionaron aquellas con mejor rendimiento para poder elaborar el algoritmo.

Tal y como se aprecia en la figura 18, las combinaciones seleccionadas fueron las mismas que obtuvimos con el algoritmo de alta sobrecarga de hierro. La presencia de un IST o ferritina negativa (valores normales de IST y ferritina) nos permite descartar sobrecarga significativa férrica en un 50% de los pacientes, con un valor predictivo negativo (VPN) del 91%, ligeramente inferior al que se observaba en la alta sobrecarga de hierro. El ser homocigoto para el C282Y y tener valores altos para el IST y ferritina confirman sobrecarga significativa férrica en un 10% con un valor predictivo del 83% también ligeramente superior al obtenido con el algoritmo para alta sobrecarga.

Sólo será necesaria la realización de una RM en el 40% de los casos para disminuir la incertidumbre y optimizar el manejo clínico.

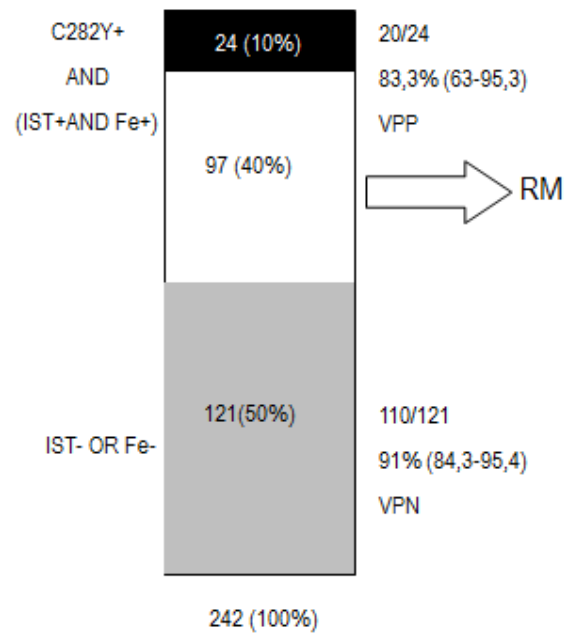


Figura 18: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de sobrecarga significativa férrica hepática y COMS

El algoritmo resultante para sobrecarga significativa de hierro, teniendo en cuenta la ferritina e IST (puntos de corte de la OMS) puede verse en la figura 19.

Si alguno de los marcadores serológicos resulta negativo automáticamente se descartaría sobrecarga significativa de hierro hepático y por lo tanto no se le recomendaría ningún tratamiento. A 11 individuos de los 121 que tuvieron alguno de los marcadores negativos se les consideró como sanos a pesar de presentar alta sobrecarga de hierro en el hígado. Es decir este algoritmo daría 7 falsos negativos.

Resultados

Si, por el contrario, los dos marcadores serológicos resultan positivos, habría que realizar un test genético para ver si el paciente tiene la mutación genética C282Y Hmz. Si el resultado de la prueba genética es positivo se consideraría que el paciente tiene sobrecarga significativa de hierro hepático y se iniciaría tratamiento mediante sangrías. En este caso a 4 pacientes sanos se les indicaría tratamiento con sangrías cuando en realidad no tiene sobrecarga significativa. Por lo tanto, tendríamos 4 falsos positivos. Si el resultado genético resulta negativo, al paciente se le tendría que realizar una RM para poder completar el diagnóstico. Al comparar este algoritmo con el creado para alta sobrecarga de hierro (cortes de IST y ferritina de la OMS) se puede apreciar como este algoritmo aumenta en 8 los individuos enfermos que consideraríamos como sanos (FN) y en uno a los sanos que diagnosticaríamos como enfermos (FP)

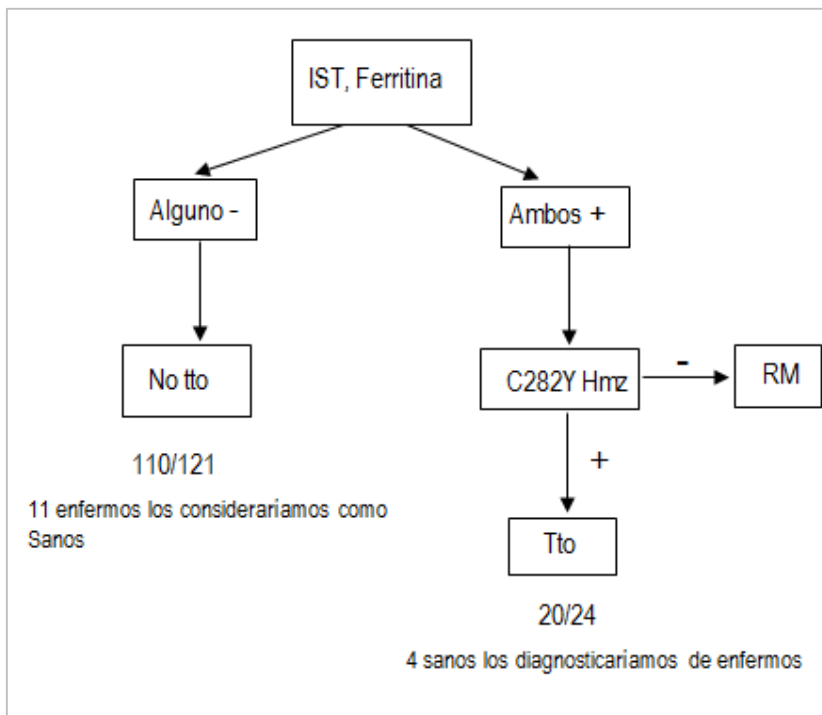


Figura 19: Algoritmo diagnóstico de sobrecarga significativa de hierro $RM > 60$ y COMS

4. ALGORITMO PARA SOBRECARGA SIGNIFICATIVA $RM > 60 \mu\text{mol/gr}$ Y CoSSH

Para obtener los puntos de corte que se usaron como valores altos de ferritina e IST para este algoritmo, construimos una curva ROC para cada uno de los marcadores.

En la figura 20 se puede apreciar la curva ROC del IST para discriminar sobrecarga significativa de hierro ($RM > 60 \mu\text{mol/gr}$). El ABC fue de 0,75. Teniendo en cuenta un IST > 62 como punto de corte más informativo para clasificar los individuos con sobrecarga significativa de hierro, se obtuvieron unos valores de sensibilidad de 62,3 y de especificidad de 80,3.

En la figura 21 se puede ver como se distribuyen los pacientes por encima o por debajo de la línea horizontal que es la línea que indica el valor de IST > 62 , en función de si tienen o no $RM > 60 \mu\text{mol/gr}$. Vemos como en el grupo de individuos con $RM < 60 \mu\text{mol/gr}$ un número muy elevado de puntos se encuentran agrupados por debajo de la línea y por el contrario los individuos con $RM > 60$ se encuentran concentrados por encima de la línea.

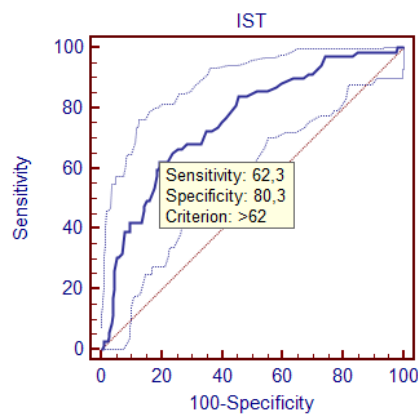


Figura 20: Curva ROC del IST para discriminar sobrecarga significativa de hierro hepático ($RM > 60$)

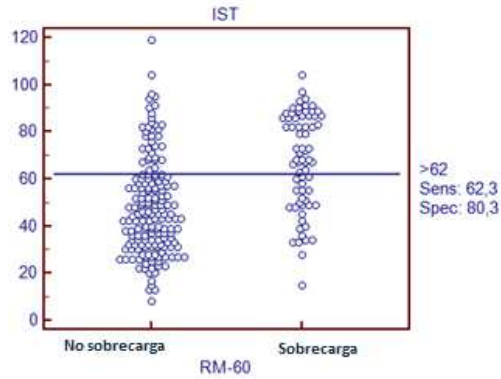


Figura 21: Diagrama de puntos de la clasificación para $IST > 62$ (CoSSH)

La búsqueda del punto de corte óptimo para la ferritina fue análoga a la realizada con el IST. Este punto se buscó mediante una curva ROC. De manera similar a lo que se hizo en el algoritmo de alta sobrecarga en el caso de la ferritina, se construyeron dos curvas en función del sexo.

El punto de corte obtenido en la ferritina en el grupo de los hombres fue >922 (figura 22) con un ABC de 0,81 y en el de las mujeres >228 (figura 24) con un ABC de 0,60.

Si nos fijamos en el ABC y en el diagrama de puntos (figura 23 y 25), se aprecia cómo el punto de corte obtenido para la ferritina en hombres al igual que sucedía en el algoritmo de alta sobrecarga discrimina mejor entre individuos con sobrecarga significativa de hierro que el punto de corte de las mujeres.

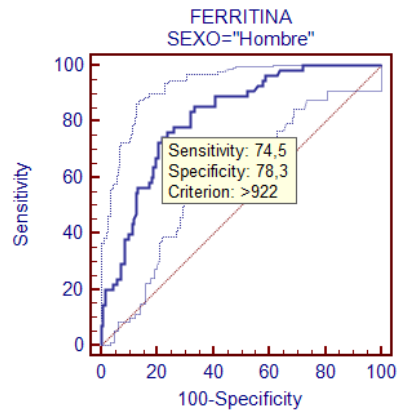


Figura 22: Curva ROC de la ferritina para discriminar sobrecarga significativa de hierro hepático (RM>60) en los hombres

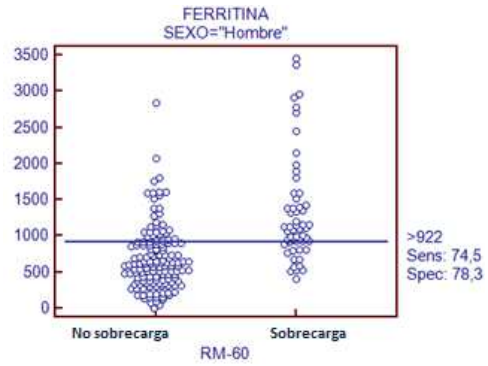


Figura 23: Diagrama de puntos de la clasificación para ferritina>922(CoSSH)

Resultados

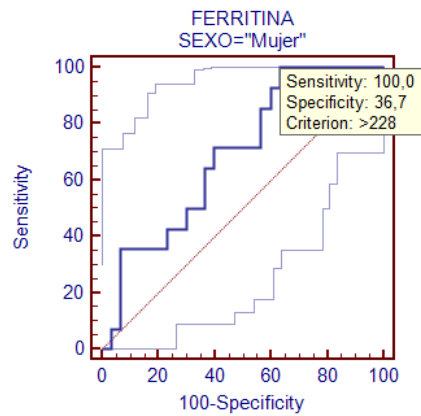


Figura 24: Curva ROC de la ferritina para discriminar sobrecarga significativa de hierro hepático (RM>60) en las mujeres

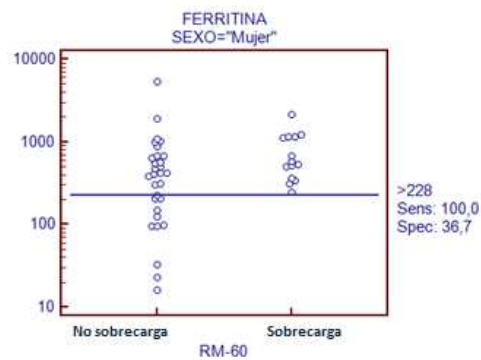


Figura 25: Diagrama de puntos de la clasificación para ferritina>228(CoSSH)

Tras obtener los nuevos puntos de corte para IST y ferritina, se calcularon de nuevo los valores de exactitud diagnóstica para cada uno de los parámetros (tabla 13).

De manera análoga a lo que vimos en el algoritmo de alta sobrecarga al subir el punto de corte del IST de 45 a 62 se redujo el número de individuos

con resultado positivo y se aumentó el número de individuos con resultado negativo. Este cambio se tradujo en un aumento considerable de la especificidad de 52% a 80,3% y en un claro descenso en la sensibilidad de un 84,1% a un 62,3 %. Con la ferritina observamos algo similar a lo sucedido con el IST. Al subir el punto de corte a 922, la especificidad paso de una cifra de 17,3% a 71.1% y por el contrario la sensibilidad descendió a valores próximos al 80%. Lo mismo ocurrió en la combinación de los dos marcadores séricos tanto con el operador lógico AND (es decir serán positivos cuando existan niveles altos de ferritina y de IST) como con el OR (es decir la presencia de niveles altos de ferritina o de nivele

ANALITICA				
Pruebas	Enfermo	Sano	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
IST				
>62	43	34	62,3 (49,8 a 73,3)	80,3 (73,6 a 86)
≤ 62	26	139		
Ferritina				
+	55	50	79,7 (68,3 a 88,4)	71,1 (63,7 a 77,7)
-	14	123		
IST y Ferritina				
+	34	13	49,3 (37 a 61,6)	92,5 (87,5 a 95,9)
-	35	160		
IST o Ferritina				
+	64	71	92,8 (83,9 a 97,6)	59 (51,2 a 66,4)
-	5	102		

Tabla 13: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos para diagnóstico de sobrecarga significativa férrica hepática (RM>60 $\mu\text{mol}/\text{gr}$) y CoSSH

Siguiendo la misma metodología combinamos los marcadores séricos con los genéticos (tabla 14). La combinación con mayor especificidad fue presencia de niveles altos de ferritina e IST y la mutación C292Y Hmz con un valor próximo al 100%.

ANALITICA+GENÉTICA				
Pruebas	Enfermo	Sano	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
IST y ferritina y C282YHmz				
+	17	1	24,6 (15,1 a 36,5)	99,4 (96,8 a 100)
-	52	172		
IST y ferritina y gen*				
+	19	1	27,5 (17,5 a 39,6)	98,8 (95,9 a 99,9)
-	50	172		
IST y ferritina y gen3**				
+	21	2	30,4 (19,9 a 42,7)	98,8 (95,9 a 99,9)
-	48	171		

*gen (C282Y Hmz o C282Y/H63D); *gen3 (C282Y Hmz o C282Y/H63D o H63D Hmz)

Tabla 14: Valores de exactitud diagnóstica de los marcadores séricos combinados con los genéticos para diagnóstico de sobrecarga significativa férrica hepática (RM>60 $\mu\text{mol/gr}$) y CoSSH

A continuación, en la figura 26 se presentan las combinaciones que conforman el algoritmo de sobrecarga significativa con los puntos de corte obtenidos con la curva ROC. En la parte superior de la barra, se ve como la presencia de la mutación C282Y Hmz y niveles elevados de IST y ferritina (CoSSH) permite confirmar sobrecarga significativa de hierro en un 7,4% de los individuos con un VPP cercano al 95%, algo superior al obtenido con los puntos de corte de la OMS que era del 83%.

En la parte inferior de la barra, se ve como la presencia de un IST o ferritina negativo permite descartar sobrecarga significativa de hierro en un 80% de los pacientes con un VPN del 82%. Este VPN es inferior al que se obtuvo con los puntos de corte de la OMS. En este caso solo sería necesaria la realización de una RM en el 12% de los individuos.

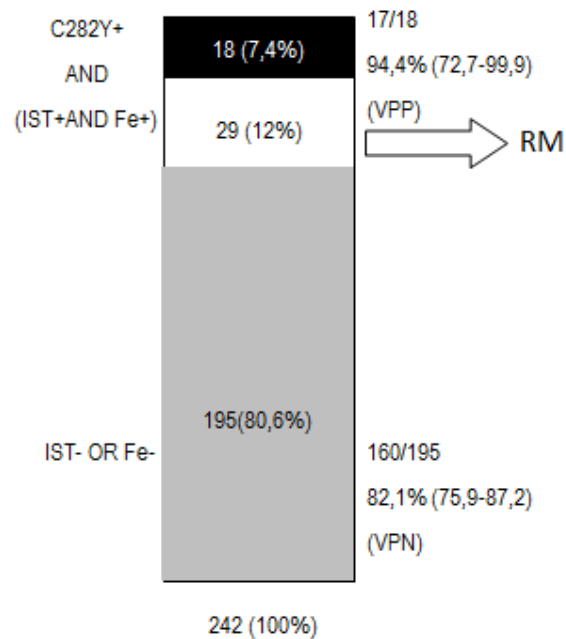


Figura 26: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de sobrecarga significativa férrica hepática ($RM > 60 \mu\text{mol/gr}$) y CoSSH

En otras palabras, el aumento en el valor de los puntos de corte de la ferritina e IST supuso un aumento en el VPP, un descenso en el VPN y una reducción en la realización de RM.

El algoritmo que se obtuvo para la sobrecarga significativa de hierro, con los nuevos puntos de corte es el que se ve en la figura 27.

Es decir, si la cifra de alguno de los dos marcadores serológicos fuera inferior al punto de corte nuevo, se descartaría la sobrecarga significativa de hierro hepático y por lo tanto no se le indicaría ningún tratamiento. En este caso 35 enfermos serían considerados como sanos y no se les trataría.

Ahora bien, si los dos marcadores serológicos presentan cifras superiores a los puntos de corte nuevos, habría que realizarle un test genético para ver

Resultados

la existencia o no de la mutación C282Y Hmz. Si el paciente presenta la mutación se consideraría que tiene una sobrecarga significativa de hierro hepático y se iniciaría tratamiento con sangrías. En este caso solo nos equivocaríamos en un individuo que estando sano le indicaríamos tratamiento con sangrías. Pasaríamos de equivocarnos en 15 pacientes con el algoritmo (COMS) a equivocarnos en 36 con este algoritmo (CoSSH).

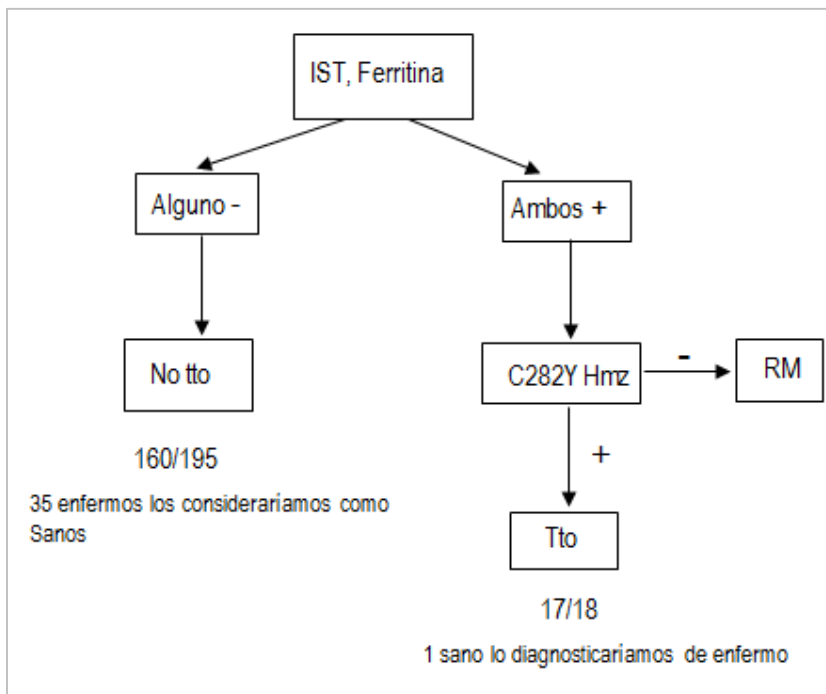


Figura 27: Algoritmo diagnóstico de sobrecarga significativa de hierro y CoSSH

DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE DE VALIDACIÓN

La cohorte de validación estaba compuesta por 312 individuos (tabla 15). En su mayoría, al igual que en la cohorte de derivación, eran hombres (87%) con una mediana de edad de 55 años.

La mayoría de los pacientes (70%) fueron reclutados por digestólogos y hematólogos de los H. Galdakano y H. Mendaro. Y el porcentaje restante por los Hospitales Bidasoa, Donostia, Cruces y alto Deba.

1. MARCADORES BIOQUÍMICOS. HEMOGRAMA.

En la tabla 16, se puede ver la mediana con el P25 y el P75 de todas las variables cuantitativas que se recogieron.

La mediana de los valores del hemograma, de las transaminasas, colesterol total, HDL, LDL y TG se encontraba en rangos normales.

En cuanto a los marcadores del metabolismo férrico, la mediana de la ferritina era de 632,8 y del 37% en el IST, valores inferiores a los obtenidos en la cohorte de derivación). De los 312 individuos el 98% tenían una elevación en las cifras de ferritina (>300 en hombres y >200 en mujer) que se reducía al 30% con los nuevos puntos de corte (>900 en hombres y >230 en mujeres o >922 en hombres y >228 en mujeres). La elevación en el IST>45 estaba presente en aproximadamente un tercio de los individuos y estas cifras descendían al 8% al aumentar el punto de corte a 62 y 63 (tabla 15).

La combinación de ambos parámetros elevados estaba en el 30% de los individuos con los puntos de corte de las OMS y en un 3% cuando se combinaban usando los nuevos puntos de corte.

Variables	Frecuencia (%)
Sexo (hombre)	272 (87)
Hospitales	
Galdakano	123 (39,4)
Mendaro	96 (30,8)
Bidasoa	15 (4,8)
Donostia	34 (10,9)
Cruces	18 (5,8)
Alto Deba	26 (8,3)
Tto HTA	90 (29)
Tto DM	18 (5,8)
Tto Dislipemias	61 (19,6)
Antígeno VHB n=307	1 (0,3)
antiVHC n=311	14 (4,5)
Mutaciones gen HFE	
No mutaciones	98 (31,4)
Htz H63D	99 (31,7)
Htz C282Y	16 (5,1)
Htz-Htz	28 (8,7)
Hmz H63D	47(15,1)
Hmz C282Y	14 (4,5)
Htz S65C	10 (3,2)
Hiperferritinemia según COMS	306 (98,1)
IST >45	98 (31,4)
IST >45 + Hiperferritinemia	94 (30,1)
Hiperferritinemia según ColHH	95 (30,4)
IST >63	26 (8,3)
IST >63 + Hiperferritinemia	11 (3,5)
Hiperferritinemia según CoSSH	91 (29,2)
IST >62	28 (9)
IST >62 + Hiperferritinemia	12 (3,8)
Sobrecarga de hierro alto en RNM (IHH>1.9) †	12 (3,9)
Sobrecarga significativa en RNM (60µmol/gr)	50 (16)
RNM categorías (µmol/gr)	
≤36	174(55,8)
>36-80	115 (36,8)
>80	23 (7,4)

Tabla 15: Características de los pacientes remitidos para estudio de sobrecarga férrica (n=312)

2. MARCADORES GENÉTICOS

En relación a la distribución de las mutaciones del gen HFE, la mutación más frecuente fue la H63D Htz presente en el 31% de los individuos al igual que sucedía en la cohorte de derivación, seguida por H63D Hmz en un 15%. La doble heterocigosis se presentó en el 9% y la C282Y Hmz en un 4,5%. Cerca de un tercio de los pacientes no presentaron ninguna mutación (tabla 15).

La distribución de las mutaciones en los individuos que fueron diagnosticados de alta sobrecarga de hierro fue la siguiente: 67% C282Y Hmz, 25% H63D Htz y 8% doble heterocigosis (C282Y/H63D).

3. DEPOSITO HEPÁTICO

La mediana de la concentración hepática de hierro en la RM fue de 33 $\mu\text{mol/gr}$. Algo más de la mitad presentaba cifras $\leq 36 \mu\text{mol/gr}$, un 36% tenía cifras entre 36 y 80 $\mu\text{mol/gr}$ y un 7,4% tenían cifras $>80 \mu\text{mol/gr}$. En la cohorte de derivación el porcentaje de individuos con cifras $>80 \mu\text{mol/gr}$ estaba entorno al 20%, superior al descrito en la cohorte de validación.

De los 312 pacientes, 12 (3,9%) fueron diagnosticados de alta sobrecarga de hierro con IHH $>1,9$ y un 16% de sobrecarga significativa con cifras en la RM $>60 \mu\text{mol/gr}$. Estas cifras eran inferiores a las que presentaban los 242 individuos de la cohorte de derivación.

4. SÍNDROME METABÓLICO Y ESTEATOSIS.

Como se ve en la tabla 17, aproximadamente la mitad de los individuos de la cohorte de validación tenían síndrome metabólico (este mismo porcentaje se obtiene tras la imputación de los datos faltantes). De todos los factores que componen el síndrome metabólico, el perímetro abdominal estaba elevado en el 83% de los individuos, seguido de la hiperglucemia o tratamiento para la hiperglucemia y de la hipertensión arterial o tratamiento para la hipertensión presente en algo más de la mitad de los individuos.

Resultados

Cerca de un tercio de los individuos presentaron esteatosis en la RM. Tras quitar a aquellos individuos con un consumo de alcohol >20 gr/semana en mujeres y >40 gr/semana en hombres se vió que un 21% (27/125) se podría considerar como hígado graso no alcohólico.

La mediana del IMC era de 29. Un 44,5% (139/312) tenía obesidad (IMC>30) y el 38% (119/312) sobrepeso (IMC >25-30). Por lo tanto, aproximadamente el 82% de los individuos tenían sobrepeso u obesidad y tan solo 18% tenían normo peso.

La mediana de consumo de alcohol era de 70 gr/semana. Se vio como el 42% tenía un consumo bajo (≤ 20 en mujeres y ≤ 40 en hombres), un 5,5% tenía un consumo > 20 y ≤ 60 gr/semana en mujeres y >40 y ≤ 60 gr/semana en hombres y un porcentaje de un 53% tenía un consumo >60 gr/semana.

5. ANÁLISIS COMPARATIVO SÍNDROME METABÓLICO-ESTATOSIS-HIERRO HEPÁTICO

No se vio diferencia en el contenido de hierro hepático entre los individuos con síndrome metabólico (38,5) y no síndrome metabólico (42,5) con una $p=0.26$. Para este cálculo se tuvieron en cuenta los datos obtenidos mediante imputación simple.

Sin embargo, sí se vio una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.003$) en la esteatosis hepática entre los individuos con síndrome metabólico (39,9%) y los que no tenían síndrome metabólico (23,6%).

Tb se pudo observar una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$) en el IMC entre los individuos con esteatosis (30,4) y sin esteatosis (28,4). El 62% de los individuos con esteatosis tenía un IMC>30 frente a un 37% en los que no tenían esteatosis.

El consumo de alcohol >60 gr/semana era estadísticamente superior en los individuos con esteatosis (70%) que en los que no tenían esteatosis (50%).

Variable	N	Mediana (p25-p75)
Ferritina	312	632,8 (489,9-826,5)
IST	312	37 (30-49,1)
Hierro (RM)	312	33 (19-50,5)
Edad al diagnóstico	312	55,7 (45,7-64,3)
Peso (kg)	305	84 (74-94)
Talla (cm)	301	171 (167-176)
IMC	301	29 (26,1-31,5)
Perímetro abdominal	285	101 (95-109)
PAS	296	140 (130-155)
PAD	296	80 (74,5-89)
Alcohol (gr/semana)	308	70 (0-250)
Hb (gr/dl)	312	15,2 (14,4-15,9)
VCM (fl)	311	94,3 (91-98)
VSG	292	16 (7-27)
Plaquetas	312	201 (171-240)
leucocitos	312	6,5 (5,6-7,8)
Neutrófilos	312	52,7 (46,7-59)
Linfocitos	312	34 (28,9-39,1)
Glucemia	312	100 (92-112)
AST	312	27 (22-38)
ALT	312	34 (23-53)
GGT	311	43 (23-84)
CT	312	206,5 (183-233)
HDL	298	52 (44-62)
LDL	298	131 (108-155)
TG	312	116 (81-161)
PCR (mg/dl)	298	1,8 (0,8-3)

Tabla 16: descripción de las variables cuantitativas de los pacientes de la cohorte de validación.

Variables	N	Frecuencia(%)
Esteatosis en RNM	286	90 (31,4)
Síndrome metabólico	295	142 (48,1)
Síndrome metabólico*	312	151 (48,4)
Perímetro abdominal	285	237 (83,2)
TG elevados o tratamiento para elevar los TG	312	90 (28,9)
Disminución de HDL o tratamiento para disminuir HDL	298	54 (18,2)
Hipertensión arterial o tratamiento para la hipertensión	296	156 (52,7)
Hiper glucemia o tratamiento para la hiper glucemia	312	178 (57,1)

*cálculos realizados con imputación simple de los datos perdidos

Tabla 17: Descripción de las variables que componen el síndrome metabólico

VALIDACIÓN DE LOS ALGORITMOS

1. VALIDACIÓN DEL ALGORITMO PARA ALTA SOBRECARGA IHH>1,9 Y CRITERIOS OMS.

Tras aplicar el algoritmo en la cohorte de validación (figura 28) se vio como el IST o ferritina negativa (IST>45 o ferritina >300 en hombres o >200 en mujeres) se encontraba presente en 218 individuos de los 312, esto nos permitió descartar alta sobrecarga férrica en un 70% de los individuos con un VPN del 99%. La presencia de C282YHmz e IST y ferritina alta nos confirmó alta sobrecarga férrica en un 3% con un VPP del 77,8%. Sólo sería necesaria la realización de una RM en el 27% de los casos para su manejo clínico.

Si comparamos estos datos con los obtenidos en la cohorte de derivación vemos como el VPN sube del 97,5% al 99% y como el VPP baja ligeramente del 79,2% al 77,8%. Y por lo tanto hay una disminución en la necesidad de realizar RM del 40% en la cohorte de derivación al 27% en la de validación.

Estas variaciones tuvieron que ver probablemente con la diferencia en la prevalencia de alta sobrecarga férrica en una y otra cohorte.

Por lo tanto, el algoritmo quedaría de la siguiente manera (figura 29): Si alguno de los marcadores serológicos resulta negativo (valores dentro del rango normal), automáticamente se descartaría alta sobrecarga de hierro hepático y por lo tanto no se le indicaría ningún tratamiento. Dos individuos de los 218 que tienen alguno de los marcadores negativos los daríamos como sanos a pesar de presentar alta sobrecarga de hierro en el hígado. Es decir, este algoritmo nos daría 2 falsos negativos.

Si, por el contrario, los dos marcadores serológicos resultan positivos, habría que realizar un test genético para ver si el paciente tiene la mutación genética C282YHmz. Si el resultado de la prueba genética es positivo se considera que el paciente tiene alta sobrecarga de hierro hepático y se iniciaría tratamiento mediante sangrías. En este caso a 9 pacientes les indicaríamos tratamiento con sangrías cuando son 7 los que realmente tienen dicha sobrecarga. Tendríamos 2 falsos positivos, es decir a 2 sanos se les consideraría enfermos.

Al comparar los resultados con los obtenidos en la derivación se ve como en la validación del algoritmo se ha disminuido el número de falsos positivos y de falsos negativos con respecto a la derivación. Hemos pasado de 3 falsos negativos a dos y de 5 falsos positivos a dos.

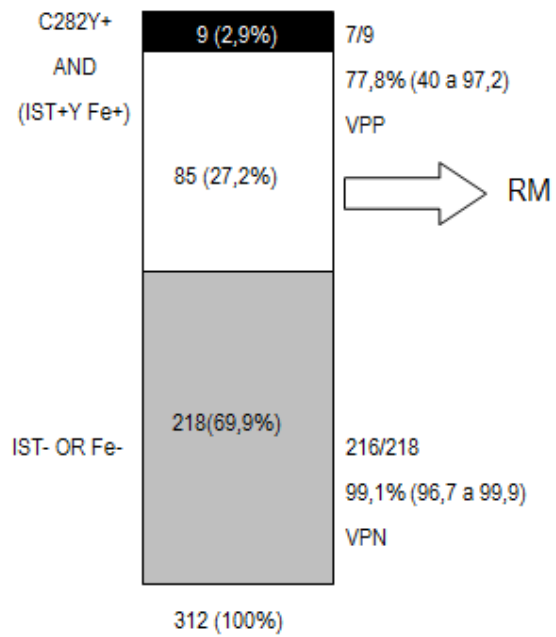


Figura 28: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de alta sobrecarga de hierro (IHH>1,9) y COMS

Resultados

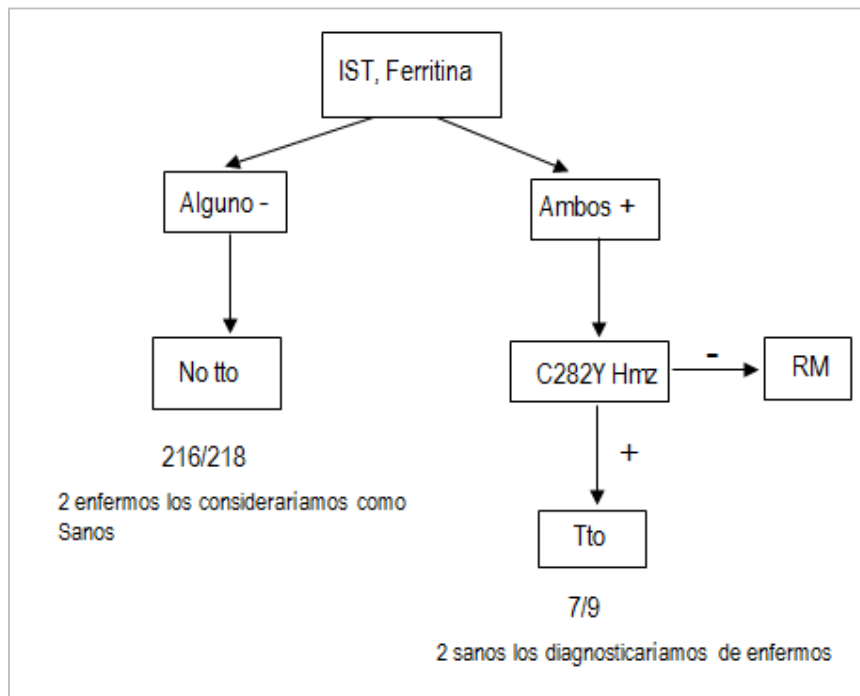


Figura 29: Validación del algoritmo diagnóstico de alta sobrecarga de hierro y COMS.

2. VALIDACIÓN DEL ALGORITMO PARA ALTA SOBRECARGA IHH>1,9 Y CoIHH

Tras aplicar el algoritmo obtenido con los puntos obtenidos de la curva ROC los resultados son los que aparecen en las figuras 30 y 31. Un porcentaje muy alto de individuos (96,5%) tuvo alguno de los marcadores séricos en rangos normales (IST<63 y ferritina <900 en hombres o menor de 230 en mujeres).

Esto fue un 17% más que el obtenido en la derivación. El VPN fue del 96,7% ligeramente similar al de derivación.

En el otro extremo del algoritmo se ve como un 0,6% de los individuos tuvieron elevados los marcadores séricos y la mutación C282Y Hmz observándose un VPP del 100% un 5% más alto que el de la derivación.

Con este algoritmo solo sería necesario hacer RM a un 3% de los individuos, mientras que en la derivación el resultado era cerca de un 13%.

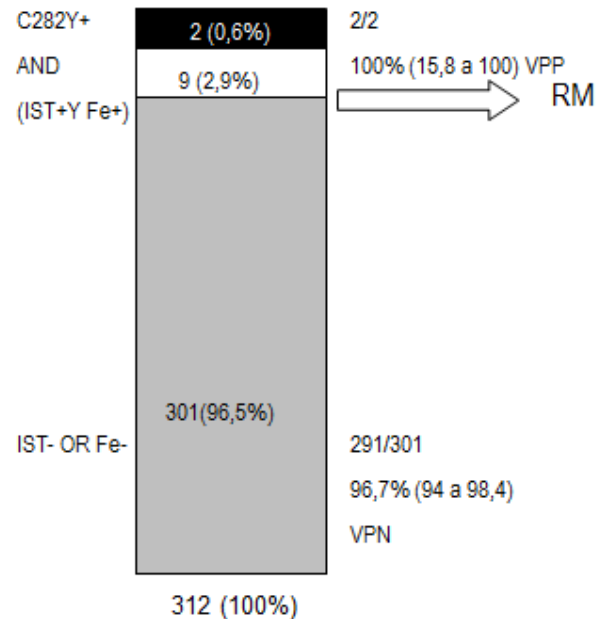


Figura 30: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de alta sobrecarga de hierro (IHH>1,9) y ColHH

El algoritmo resultante se puede ver en la figura 31. Si alguno de los marcadores serológicos resulta negativo (IST<63 y ferritina <900 en hombres o menor de 230 en mujeres), directamente se descartaría alta sobrecarga de hierro hepático y por lo tanto no se le indicaría tratamiento.

Resultados

Diez individuos de los 301 que tienen alguno de los marcadores negativos los consideraríamos como sanos a pesar de presentar alta sobrecarga de hierro en el hígado. Es decir, este algoritmo nos daría 10 falsos negativos.

Si por el contrario, los dos marcadores serológicos resultan positivos, habría que realizar un test genético para ver si el paciente tiene la mutación genética C282YHmz.

Si el resultado de la prueba genética es positivo se considera que el paciente tiene alta sobrecarga de hierro hepático y se iniciaría tratamiento mediante sangrías. En este caso a 2 pacientes le indicaríamos tratamiento con sangrías y no se fallaría en ninguno

Si comparamos los resultados con los obtenidos en la derivación se ve como en la validación del algoritmo ha aumentado el número de falsos positivos y se han eliminado los falsos negativos con respecto a la derivación. Se ha pasado de 7 falsos negativos a 10 y de 1 falso positivo a ninguno.

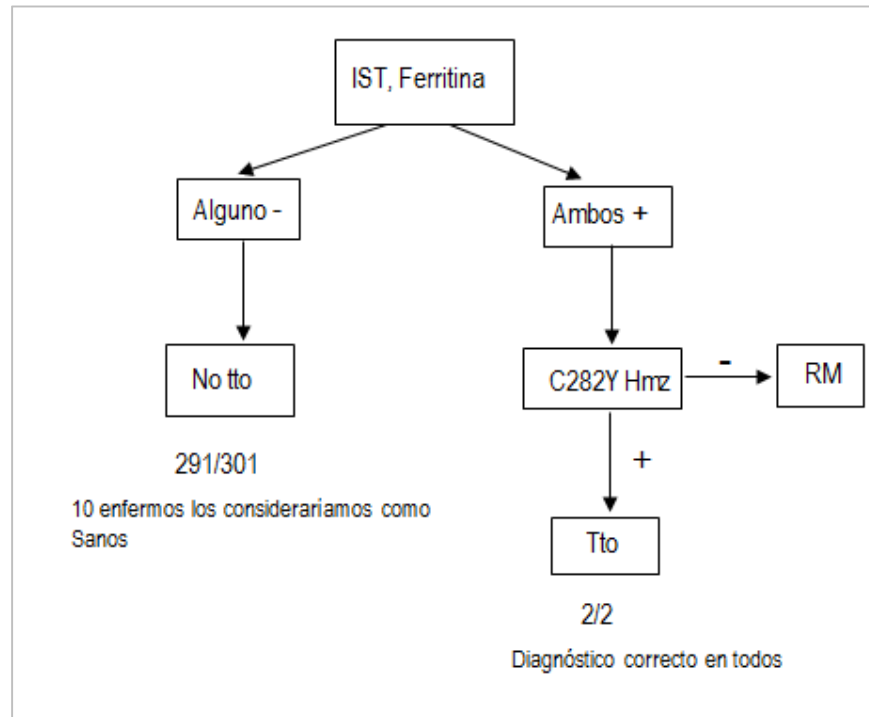


Figura 31: Validación del algoritmo diagnóstico de alta sobrecarga de hierro y CoIH

3. VALIDACIÓN DEL ALGORITMO PARA SOBRECARGA SIGNIFICATIVA RM>60 $\mu\text{mol/gr}$ Y COMS

En este caso tras aplicar el algoritmo obtenido en la cohorte de derivación a los 312 individuos de la cohorte de validación (figura 32) se vio como el IST o ferritina negativa estaba presente en 218 individuos de los 312, esto permitió descartar alta sobrecarga férrica en un 70% de los individuos con un VPN del 85%. La presencia de C282YHmz e IST y ferritina alta confirmó alta sobrecarga férrica en un 3% con un VPP del 77,8%. Sólo sería necesaria la realización de una RM en el 27% de los casos para su manejo clínico.

Resultados

Si comparamos estos datos con los obtenidos en la cohorte de derivación vemos como tanto el VPN como el VPP descenden ligeramente del 91% al 85,8% y del 83,3% a 77,8%. Y se pasa de tener que realizar RM en el 40% de los pacientes a un 27% en la cohorte de validación.

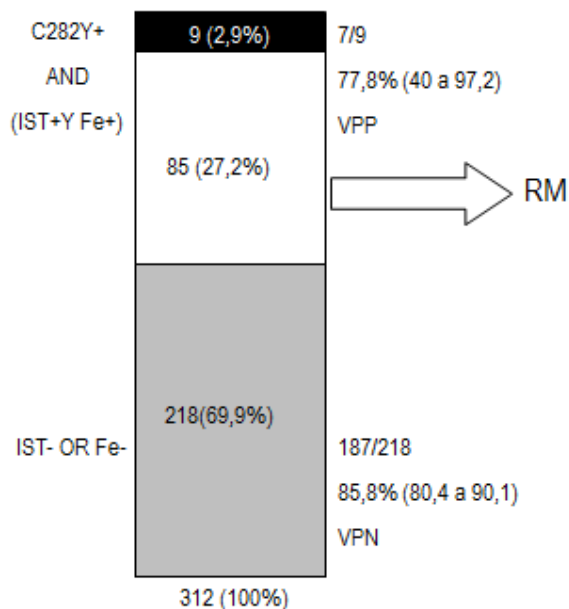


Figura 32: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de sobrecarga significativa ($RM > 60 \mu\text{mol/gr}$) y COMS

El algoritmo quedaría tal y como aparece en la figura 33. Si alguno de los marcadores serológicos resulta negativo ($IST < 45$ y ferritina < 300 en hombres o menor de 200 en mujeres), descartaríamos una sobrecarga significativa de hierro hepático y por lo tanto no se le indicaría tratamiento. A 31 individuos de los 218 que tienen alguno de los marcadores negativos los daríamos como sanos a pesar de presentar sobrecarga significativa de hierro en el hígado. Es decir, este algoritmo obtiene 31 falsos negativos.

Si, por el contrario, los dos marcadores serológicos resultan positivos, habría que realizar un test genético para ver si el paciente tiene la mutación genética C282YHmz. Si el resultado de la prueba genética es positivo se considera que el paciente tiene sobrecarga significativa de hierro hepático y se iniciaría tratamiento mediante sangrías. En este caso a 2 pacientes le indicaríamos tratamiento con sangrías y no se equivocaríamos en ninguno.

Si comparamos los resultados con los obtenidos en la derivación se ve como en la validación del algoritmo se ha aumentado el número de falsos positivos de 11 a 31 y se han disminuido los falsos negativos de 4 a 2 con respecto a la derivación.

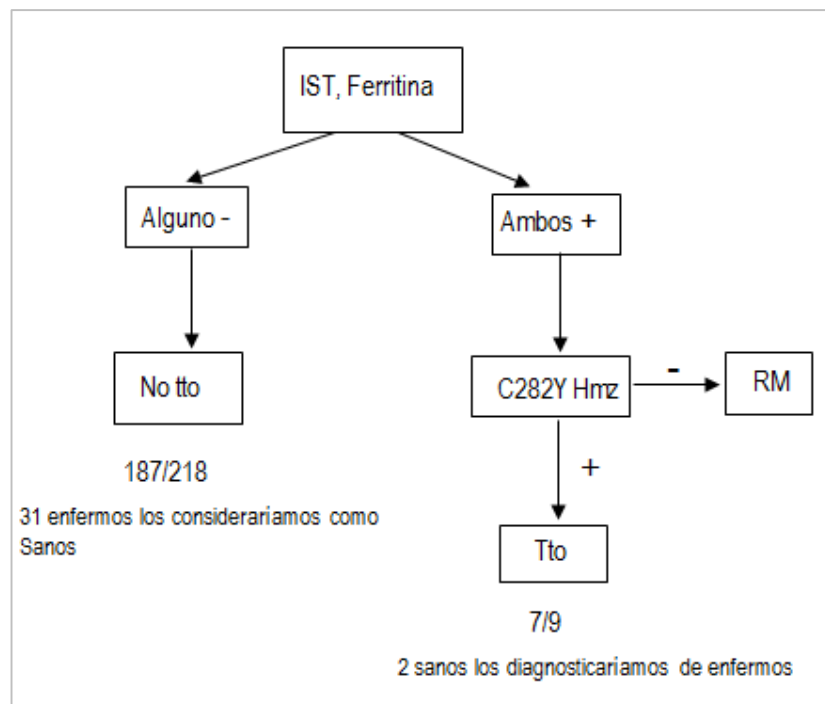


Figura 33: Validación del algoritmo diagnóstico de alta sobrecarga de hierro y COMS

4. VALIDACIÓN DEL ALGORITMO PARA SOBRECARGA SIGNIFICATIVA RM>60 μMOL/GR Y CoSSH

Tras aplicar el algoritmo obtenido con los nuevos puntos obtenidos de la curva ROC se vio como un porcentaje muy alto de individuos (96%) tuvo alguno de los marcadores séricos en rangos normales (IST<62 y ferritina <922 en hombres o menor de 228 en mujeres) (figura 34). Este porcentaje fue inferior en la derivación (80%). El VPN fue del 84,3% ligeramente inferior al de derivación que fue del 82%

En el otro extremo del algoritmo se ve como un 0,7% de los individuos tuvieron elevados los marcadores séricos y la mutación C282Y Hmz obteniéndose un VPP del 100% alrededor de un 5% más alto que el de la derivación.

Con este algoritmo solo sería necesario hacer RM a un 3% de los individuos, mientras que en la derivación el resultado era cerca de un 12%.

El algoritmo quedaría tal y como aparece en la figura 35. Si alguno de los marcadores serológicos resulta negativo (IST<62 y ferritina <922 en hombres o menor de 228 en mujeres), se descartaría sobrecarga significativa de hierro hepático y por lo tanto no se le indicaría tratamiento. A 47 individuos de los 300 que tienen alguno de los marcadores negativos los daríamos como sanos a pesar de presentar sobrecarga significativa de hierro en el hígado. Es decir, este algoritmo nos daría 47 falsos negativos.

Si, por el contrario, los dos marcadores serológicos resultan positivos, habría que realizar un test genético para ver si el paciente tiene la mutación genética C282Y Hmz. Si el resultado de la prueba genética es positivo se considera que el paciente tiene sobrecarga significativa de hierro hepático y se iniciaría tratamiento mediante sangrías. En este caso a 2 pacientes le indicaríamos tratamiento con sangrías y no se equivocaría en ninguno.

Si comparamos los resultados con los obtenidos en la derivación se ve como en la validación del algoritmo se ha aumentado el número de falsos positivos de 35 a 47 y se han disminuido los falsos negativos de 1 a ninguno con respecto a la derivación.

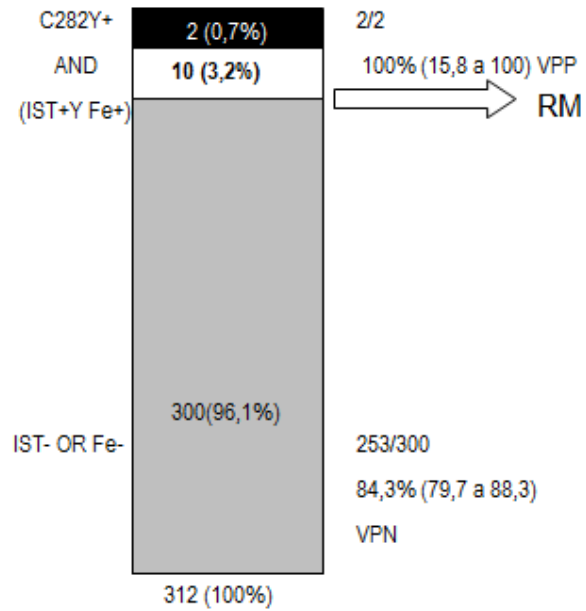


Figura 34: Distribución de los pacientes en función del resultado de los marcadores para diagnóstico de sobrecarga significativa $RM > 60 \mu\text{mol/gr}$ y CoSSH

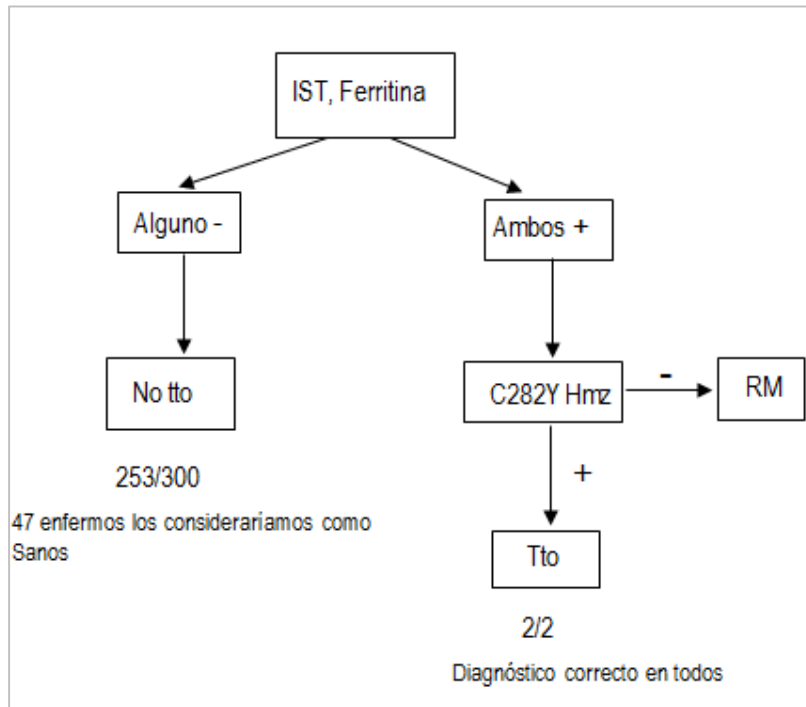


Figura 35: Validación del algoritmo diagnóstico de alta sobrecarga de hierro y CoSSH

A continuación, en la tabla 18 a modo de resumen se presentan los datos obtenidos en la cohorte de derivación y en la cohorte de validación en los diferentes algoritmos.

	DERIVACIÓN				VALIDACIÓN			
	S	E	VPP	VPN	S	E	VPP	VPN
Alta sobrecarga de hierro IHH>1,9 y COMS								
Prueba	S	E	VPP	VPN	S	E	VPP	VPN
IST+ AND Fe+ AND C282Y	52,8	97,6	79,2	92,2	58,3	99,3	77,8	98,3
IST- OR Fe-	91,7	57,3	27,3	97,5	83,3	72	10,6	99,1
Alta sobrecarga de hierro IHH>1,9 y ColHH								
Prueba	S	E	VPP	VPN	S	E	VPP	VPN
IST+ AND Fe+ AND C282Y	47,2	99,5	94,4	91,5	16,7	100	100	96,8
IST- OR Fe-	80,6	90,3	59,2	96,4	16,7	97	18,2	96,7
Sobrecarga significativa de hierro RM>60 µmol/gr y COMS								
Prueba	S	E	VPP	VPN	S	E	VPP	VPN
IST+ AND Fe+ AND C282Y	29	97,7	83,3	77,5	14	99,2	77,8	85,8
IST- OR Fe-	84,1	63,6	47,9	91	38	71,4	20,2	85,8
Sobrecarga significativa de hierro RM>60 µmol/gr y CoSSH								
Prueba	S	E	VPP	VPN	S	E	VPP	VPN
IST+ AND Fe+ AND C282Y	24,6	99,4	94,4	76,8	4	100	100	84,5
IST- OR Fe-	49,3	92,5	72,3	82,1	6	96,6	25	84,3

Tabla 18: resumen de los índices de exactitud diagnóstica en la derivación y en la validación

5. ÁRBOLES DE DECISIÓN

Para comparar el coste-efectividad del algoritmo diagnóstico para alta sobrecarga de hierro propuesto frente a la práctica habitual, se elaboraron dos árboles de decisión. Un primer árbol donde se compara el algoritmo propuesto con los puntos de corte de los marcadores séricos de la OMS y un segundo donde los puntos de corte que se utilizan son los óptimos (ColHH)

Como práctica habitual se seleccionó el algoritmo diagnóstico propuesto por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado y como puntos de corte para la ferritina los valores que se están utilizando actualmente en el laboratorio del HUD (>400 en los hombres y >200 en las mujeres).

Como se ve en la figura 36 partimos de individuos con IST y/o ferritina elevados. Si seguimos el algoritmo propuesto con criterios de la OMS observamos que un 3% obtendrían un resultado positivo (ferritina alta+IST alto+C282Y Hmz) por lo que se iniciaría tratamiento con flebotomías. Dado que el algoritmo no tiene una capacidad nosológica perfecta 2 de los 9 pacientes positivos no tienen realmente alta sobrecarga de hierro hepática, por lo que el número de flebotomías quedaría limitado a 3 en

Resultados

vez de a las 20 que se estiman como la mediana de flebotomías necesarias en los pacientes con alta sobrecarga de hierro.

Un 70% obtendrían resultado negativo (ferritina o IST bajos) por lo que no se les indicaría tratamiento. Al igual que sucedía anteriormente dos de los 218 pacientes negativos sí que realmente tendrían alta sobrecarga de hierro hepático y por lo tanto sufrirían un retraso en el diagnóstico.

Si en vez de aplicarles el algoritmo propuesto se les aplica el algoritmo que se utiliza en la práctica habitual (Asociación Europea para el Estudio del Hígado), de entrada, a un 10% de ellos no se les realizarían más pruebas por no tener los valores de ferritina elevados en estos rangos (>400 hombres o >200 mujeres). En este caso se acertaría porque ninguno de ellos presentaba alta sobrecarga de hierro.

Al 90% restante se le mediría el IST. De los que se les mide el IST, el 31% obtendría un resultado positivo (IST>45) por lo que se les realizaría el test genético para ver si presenta alguna de las mutaciones del gen HFE. El 9% obtendría un resultado positivo (mutación C282Y Hmz) por lo que se le indicaría tratamiento con flebotomías. Dado que tampoco este algoritmo tiene una capacidad nosológica perfecta 1 de los 8 pacientes positivos no tiene realmente alta sobrecarga de hierro hepática por lo que el número de flebotomías quedaría limitado a 3 en vez de a las 20 que serían necesarias para el resto. Un 91% obtendría resultado negativo (ausencia de C282Y Hmz), por lo que no se les realizaría ningún tratamiento. Pero habría tres pacientes de los 78 que habían resultado negativos que sí tendrían alta sobrecarga de hierro hepático y por lo tanto se les retrasaría el diagnóstico.

Al 69% de los pacientes que no tienen cifras elevadas de IST se les realizaría un RM o una biopsia que confirmaría la presencia o no de alta sobrecarga de hierro hepático.

Para el segundo árbol se utilizaría el algoritmo con ColHH (figura 37). En este caso un 1% obtendría un resultado positivo (ferritina+IST+C282Y) por lo que se les indicaría tratamiento con flebotomías. En este caso en los dos positivos estaría bien indicado el tratamiento por presentar alta sobrecarga de hierro. El 96,5% obtendría resultado negativo (ferritina o IST bajos) por lo que no se les indicaría tratamiento, equivocándonos en 10

individuos en los que se retrasaría el diagnóstico. El algoritmo de la práctica habitual sería el mismo que hemos descrito anteriormente.

Para el análisis de coste efectividad hemos tenido en cuenta los siguientes costes que aparecen en la tabla 19.

Concepto	Coste (€)
Laboratorio	7
Biopsia	350
Estudio genético completo	36
Estudio genético 1 mutación	16
Material flebotomía	10
Trabajo enfermera (1/2 h)	15
Desplazamiento	10
Pérdida de un día de trabajo	96,8

Tabla 19: costes para el análisis de coste efectividad

El coste de laboratorio es el resultado del hemograma que se realiza cada vez que se hace una flebotomía (4€) + la ferritina que se realiza cada 3 sangrías (3€). El coste del estudio genético completo fue el estudio de las tres mutaciones del gen HFE (C282Y, H63D, S65C). El estudio diagnóstico de 1 mutación fue para la mutación C282Y. Para el cálculo del desplazamiento hasta el hospital se tuvo en cuenta un promedio de 20 km ida y 20 km vuelta, en transporte público.

Para el cálculo de la pérdida de un día de trabajo tuvimos en cuenta que el 80% de los pacientes de la muestra estaban en edad de trabajar. Y que el salario bruto medio al día era de 121€.

Además de los costes se tuvo en cuenta la esperanza de vida promedio de los pacientes de la cohorte de validación que era de 23 años (se consideró la misma esperanza de vida en los individuos que no tenían alta sobrecarga que en los individuos que tenían alta sobrecarga y se les trataba con flebotomía). La esperanza de vida fue penalizada con 8 años en los individuos que sufrieron un retraso en su diagnóstico de ahí que para estos pacientes la esperanza de vida que se consideró fue de 15 años.

No se ha penalizado el considerar como enfermo a un individuo que estaba sano.

Resultados

No se ha hecho un análisis de sensibilidad por no ser el propósito de la tesis el hacer una completa evaluación coste-efectividad. Solo hemos realizado la estimación puntual para el caso base.

Como resultado se vio que el algoritmo propuesto con los puntos de corte de la OMS era más coste efectivo que la práctica habitual, 12,30 €/año de vida frente a 13,19 €/año de vida. Y el algoritmo con los ColHH también con 7,9 €/año de vida frente a 13,19 €/año de vida.

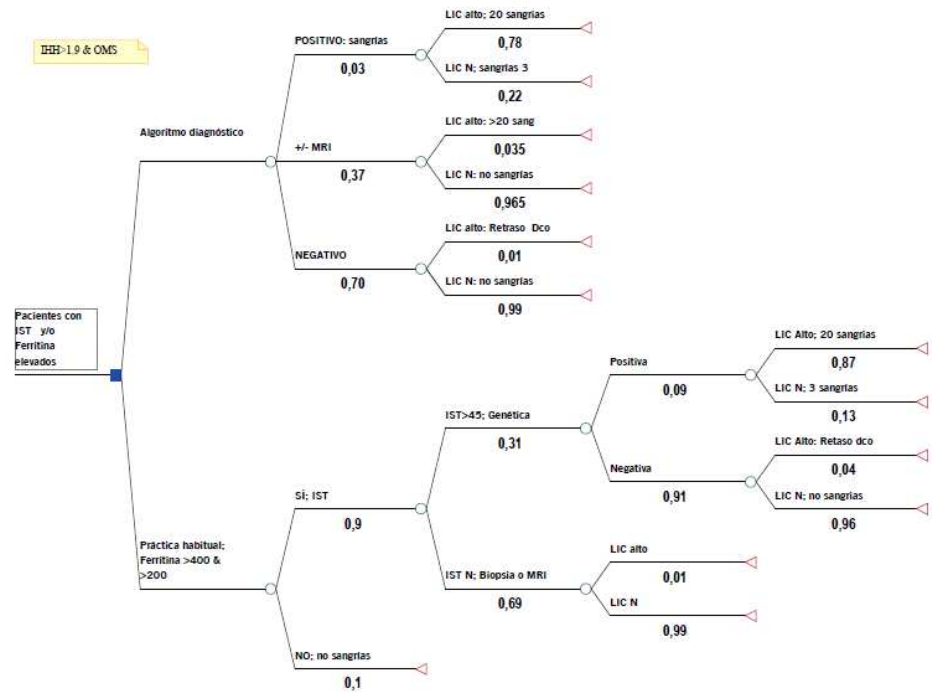


Figura 36: Árbol de decisión con los puntos de corte de los marcadores séricos de la OMS

Resultados

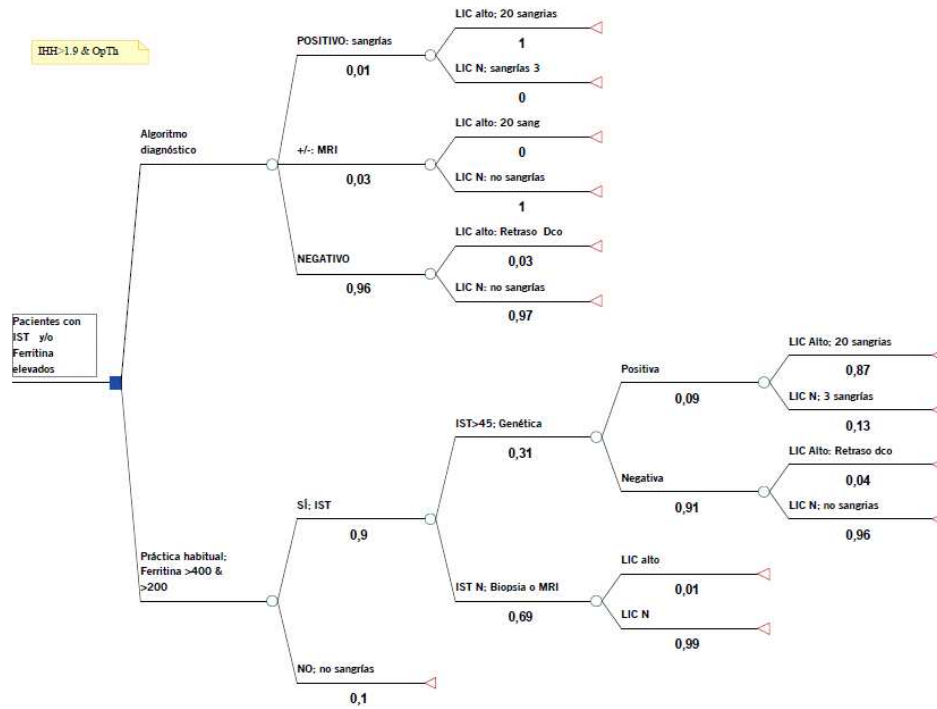


Figura 37: Árbol de decisión con los puntos de corte de los marcadores séricos CoIH

DISCUSIÓN

La ferritina es un parámetro que se solicita con bastante frecuencia desde atención primaria.

La prevalencia de la hiperferritinemia varía entre 4% y 41% en población sana dependiendo del punto de corte utilizado y el lugar donde se realice el screening (115).

En un estudio realizado en Escocia en el 2009, vieron que durante el 2009 se solicitaron un total de 158.494 ferritinas de un total de 1.5 millones de habitantes. De todas las peticiones, el 50% de ellas se realizaba desde atención primaria y de estos el 50% eran <30 años. Examinaron los valores de ferritina solicitados desde atención primaria en 4170 pacientes consecutivos >30 años desde octubre del 2009 a Marzo del 2010. Vieron que el 17% de los hombres mayores de 30 años presentaban valores de ferritina >300 µg/l y menos del 10% de las mujeres entre 30-50 años tenía valores >100 µg/l. El 7,5% de las mujeres entre 50-59 años tenía unos valores de ferritina >200 µg/l, el 13% de las mujeres entre 60-69 años y el 17% en las >70 en el grupo de edad (25).

En Cataluña con el objetivo de explorar la prevalencia de individuos con hemocromatosis hereditaria se llevó a cabo un estudio multicéntrico prospectivo en el que se incluyeron 2739 individuos desde atención primaria durante el 2004. Se vió que 126 (6%) presentaba cifras elevadas de ferritina y/o transferrina (37).

En nuestro estudio, el 81% de los pacientes derivados para estudio por elevación de los marcadores séricos del hierro fueron hombres. Este aumento en los hombres también fue descrito en el estudio catalán donde de los 126 individuos que presentaban marcadores séricos elevados el 82% fueron hombres y en un estudio australiano donde de los 52 pacientes reclutados por hiperferritinemia el 80% fueron hombres.

El hecho de que la mayoría de los pacientes con sobrecarga férrica sean varones podría deberse en parte a que las mujeres están parcialmente protegidas por las pérdidas fisiológicas de hierro con la menstruación.

Discusión

Los pacientes con valores de ferritina elevados son derivados a los servicios de Digestivo, Hematología o Medicina Interna para la realización de un estudio con el fin de identificar la causa.

En un estudio publicado por Adams y Barton comentaban que tan solo el 10% de los pacientes con hiperferritinemia presentaban sobrecarga de hierro hepático(116). En otro estudio retrospectivo realizado en Vancouver en el que se revisaron las historias de 80 individuos asiáticos con alteración de la ferritina se vió que el porcentaje era del 5% (117). En nuestra cohorte de derivación los individuos que tenían niveles elevados de ferritina y presentaban alta sobrecarga de hierro en la RM (RM>80 $\mu\text{mol/g}$) eran el 20% y del 7,4% en la cohorte de validación ligeramente superior a los estudios comentados. Probablemente esta diferencia que obtuvimos entre las dos cohortes se deba a la forma en la que se reclutaron.

En la cohorte de validación se realizó un reclutamiento prospectivo donde se incluyeron de manera consecutiva a todos los pacientes con alteración en los marcadores séricos ferritina y/o Transferrina. En la cohorte de derivación se reclutaron de manera retrospectiva sólo a aquellos individuos que su médico había remitido al servicio de radiología de Osatek para estudio, podemos sospechar que quizás no sean todos los individuos que presentaban alguno de los marcadores elevados bien porque se le haya derivado a otro servicio de radiología, o porque se les haya enviado a tratar o simplemente porque les haga un seguimiento con analíticas.

MUTACIONES GENÉTICAS

En el País vasco la prevalencia de la mutación en el gen HFE en individuos con hemocromatosis hereditaria y en la población general difiere de otras poblaciones en Europa y en otros lugares del mundo tal y como se describe en el estudio de De Juan (118).

En la cohorte de validación el 68% de los 312 individuos presentaban alguna mutación en el gen HFE. De todas las mutaciones la más frecuente fue H63D htz (31%) y H63D en Hmz (17%).

Tanto en la cohorte derivación como en la de validación en la distribución de las mutaciones del gen HFE destaca la baja frecuencia del C282Y Hmz en el grupo de individuos con sobrecarga de hierro hepática (56% en derivación, 67% en validación). Estos resultados difieren de los que obtienen en poblaciones del norte de Europa y también de otras series españolas en las que el porcentaje de C282Y Hmz alcanza valores entorno al 80-90% (119,120).

Nuestros datos coinciden con los resultados en pacientes con hemocromatosis en Italia, en el sur de Francia y en otra cohorte del País vasco donde la frecuencia de homocigotos C282Y es menor (121-123).

Al evaluar la exactitud diagnóstica de los marcadores genéticos para diagnóstico de alta sobrecarga de hierro en la cohorte de derivación pudimos ver como todos ellos eran muy específicos. De entre todos el S65C htz obtuvo un valor de especificidad del 98% y el C282Y Hmz un 96,1%. Estos mismos resultados también se obtuvieron cuando el estándar de referencia empleado fue la sobrecarga significativa.

De ahí que podamos decir que los marcadores genéticos al ser más específicos van a permitir confirmar alta sobrecarga o sobrecarga significativa de hierro hepático si se encuentra presente.

A pesar de que la mutación más específica fue la S65C no se utilizó para crear el algoritmo porque su frecuencia era muy baja.

MARCADORES SÉRICOS

Los puntos de corte de ferritina e IST utilizados en un comienzo fueron aquellos que se utilizaban en la práctica habitual en nuestro entorno y que además aparecían descritos en otros artículos(36,108,124).

Estos puntos de corte eran los que denominamos criterios OMS (>300 ng/ml en hombres y >200 ng/ml en mujer). En la cohorte de derivación se observaron unas cifras de sensibilidad del 91,7% para el IST, 100% para la

ferritina, del 91,7% para la combinación de ambas con el operador lógico AND y del 100% para la combinación de ambas con el operador lógico OR cuando el estándar de referencia era la alta sobrecarga de hierro (IHH>1,9). Cifras también elevadas resultaron cuando el estándar de referencia era la sobrecarga significativa (RM>60 $\mu\text{mol/gr}$). Este valor de sobrecarga significativa fue descrito por algunos autores, por ser el momento en el que aparecen los primeros signos de activación de las células mesenquimales estrelladas del hígado, responsables de la fibrosis. Los valores en el IST fueron ligeramente inferiores a los obtenidos para IHH>1,9. Sin embargo tanto en la ferritina y como en la combinación de los dos marcadores con el operador lógico AND, la sensibilidad bajo más obteniéndose cifras de 86% y 80%.

Por lo tanto, puede decirse que los marcadores séricos son muy sensibles y van a permitir descartar alta sobrecarga y sobrecarga significativa de hierro cuando sus valores están por debajo de las cifras de la OMS. Aunque la sensibilidad es mayor para alta sobrecarga de hierro.

Cuando los puntos de corte de ferritina e IST utilizados fueron aquellos puntos de corte óptimos obtenidos de las curvas ROC (valores muy superiores a los de la OMS) los valores de sensibilidad descienden a expensas de subir la especificidad tanto en los marcadores séricos individuales como en sus combinaciones. Esto ocurre de manera similar independientemente del estándar de referencia empleado.

COMBINACIÓN DE LOS MARCADORES SÉRICOS Y GENÉTICOS

De las combinaciones aquella que resultó más específica para el diagnóstico de alta sobrecarga de hierro fue la combinación de ferritina, IST y la mutación C282Y Hmz con unas cifras muy altas de 97,6% cuando los puntos de corte utilizados fueron los de la OMS o de 99,5% cuando los puntos fueron los obtenidos con la curva ROC. Lo mismo sucedió con el diagnóstico de sobrecarga significativa cuya especificidad con los puntos de corte de la OMS fue de 97,7% y del 99,4 con los puntos de corte resultante del área bajo curva.

EFICACIA DE LOS ALGORITMOS

Se elaboraron 2 algoritmos uno para alta sobrecarga de hierro y otro para sobrecarga significativa. Y a su vez para cada uno de esos algoritmos usamos dos puntos de corte para indicar aumento de los marcadores séricos (ferritina,IST). El punto de corte de la OMS y el punto de corte óptimo resultante del área bajo la curva de los dos marcadores.

Los algoritmos funcionaron de la siguiente manera: si alguno de los marcadores serológicos resulta negativo (valores dentro del rango normal, que serán diferentes si los puntos de corte usados fueron los de la OMS o los resultantes del área bajo la curva), automáticamente se descartaría alta sobrecarga de hierro o sobrecarga significativa (dependiendo del estándar de referencia empleado si era $IHH > 1,9$ o $RM > 60$). Si por el contrario los dos marcadores serológicos resultan positivos, habría que realizar un test genético para ver si tiene la mutación C282Y Hmz. Si sale positivo al paciente se le considera que tiene alta sobrecarga de hierro o sobrecarga significativa y se iniciaría tratamiento con sangrías. Si no tienen la mutación C282Y Hmz, se le realizaría una RM.

Ninguno de los algoritmos creados que posteriormente se validaron en los 312 individuos fue perfecto. Todos ellos independientemente del estándar de referencia utilizado o los puntos de corte de ferritina o IST empleados tuvieron falsos positivos y falsos negativos.

De todos ellos el algoritmo que menos resultados falsos presentaba fue el algoritmo con $IHH > 1,9$ como estándar de referencia y los puntos de corte de la OMS.

Con este algoritmo se debería de hacer RM al 27% de los pacientes.

Al aplicar este algoritmo en la cohorte de validación, obtuvimos 2 falsos negativos es decir no se pudo identificar a 2 individuos que tuvieron alta sobrecarga de hierro hepático. Tras examinarlos vimos que las características de estos pacientes fueron las siguientes:

Discusión

El primero de ellos era un hombre de 36 años, que en la primera analítica presentaba unas cifras elevadas de ferritina (870) y de IST (96). En la segunda analítica el IST descendió a cifras normales mientras que persistió la elevación de la ferritina (669). Era negativo tanto a VHB como VHC. No refería consumo de alcohol y las transaminasas estaban en rangos normales. En la RM presentaba unas cifras de hierro de 90. En cuanto a las mutaciones tenía la mutación C282Y Hmz.

El segundo de ellos era un hombre de 46 años, bebedor de 1750 g/semana con unos niveles de ferritina muy altos de ferritina (1572) y de IST (55.1) en la primera analítica. En la segunda analítica el IST descendió a rangos normales manteniéndose muy altas las cifras de ferritina (1550). Además, presentó cifras altas de transaminasas y tenía la mutación H63D en heterocigosis.

Con una probabilidad bastante alta estos pacientes serían seguidos en consulta y tarde o temprano serían diagnosticados y tratados. Se retrasaría el comienzo del tratamiento.

También con el algoritmo se clasificaron a dos individuos como enfermos cuando realmente estaban sanos. En este caso a estos pacientes se les iniciaría tratamiento con flebotomías que se suspendería en unas pocas sesiones.

El algoritmo con $IHH > 1.9$ como estándar de referencia y los puntos de corte óptimos, redujo el número de RM al 3%. El algoritmo acertó en todos los diagnósticos de alta sobrecarga, pero falló en 10 individuos que los consideró sanos cuando en realidad estaban enfermos. De ahí que consideremos más eficaz el algoritmo con los puntos de corte de la OMS.

Creamos dos algoritmos para sobrecarga significativa de hierro porque algunos autores hablaban de que cuando la CHH alcanzaba cifras de 60 $\mu\text{mol/g}$ aparecían los primeros signos de la activación de las células estrelladas (65). Estas células estrelladas son las responsables de la producción de fibrosis hepática en condiciones de daño crónico del hígado. Como se puede ver en la parte de validación de los resultados ninguno de los dos algoritmos (COMS, CoSSH) clasifica bien a todos los

individuos. Cuando se tienen en cuenta los puntos de corte de la OMS, el algoritmo falla en 33 individuos. Cuando los puntos son los CoSSH el algoritmo fallaría en 47 individuos. Dados estos resultados no se aconsejaría el uso de este algoritmo. Además, tampoco se ha estudiado que tratamiento debería de indicarse en el caso de que un individuo presente una CHH > 60 $\mu\text{mol/g}$. Aunque sí que parecería lógico, dado que aumentaría la fibrosis iniciar tratamiento con flebotomías.

Al comparar el coste-efectividad del algoritmo diagnóstico para alta sobrecarga de hierro propuesto frente a la práctica habitual se vio que el algoritmo con los puntos de corte de la OMS era más coste efectivo que la práctica habitual, 12,30 €/año de vida frente a 13,19 €/año de vida. Y el algoritmo con los ColHH también con 7,9 €/año de vida frente a 13,19 €/año de vida.

SÍNDROME METABÓLICO (SM) Y ESTEATOSIS

La prevalencia del SM está aumentando en las sociedades occidentales, se estima que está entorno al 25% de la población adulta en Luxemburgo, y también en España gracias al estudio realizado por el registro nacional de síndrome metabólico de sujetos activos (registro MEYAS) se vio que la prevalencia era del 25% en la población general y del 10% en trabajadores activos (125,126).

En nuestro trabajo La prevalencia del síndrome metabólico fue del 48%, mucho más alta que en población general y similar a la obtenida en otras cohortes de individuos estudiados por hiperferritinemia, como en una cohorte catalana donde la prevalencia fue del 45% (37).

A la presencia de hiperferritinemia en individuos con síndrome metabólico se le ha llamado hiperferritinemia dismetabólica (DH), (127). Algunas publicaciones comentan que existe un aumento de la concentración hepática de hierro en estos individuos con DH y por lo tanto recomiendan un hipotético beneficio de realizar flebotomías. Sin embargo, en nuestro estudio no se vio diferencia en la concentración de hierro hepático entre los individuos con síndrome metabólico (38,5) y los que no tenían síndrome

metabólico (42,5). Si bien la CHH era ligeramente superior en los que no tenían síndrome metabólico.

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) a menudo se observa junto con el SM y con una prevalencia parecida. En los 312 individuos de la cohorte de validación, se constató la presencia de esteatosis en el 31% de los individuos y la presencia de hígado graso no alcohólico en el 21% (consideramos hígado graso no alcohólico a aquellos individuos que no bebían, pero tenían esteatosis en la RM). La detección de hígado graso no alcohólico es frecuente en los pacientes remitidos por alteración del metabolismo tal y como lo describen en un estudio realizado en el Hospital universitario la Fé Valencia, donde encuentran un 51%(128). Lo más probable es que esta diferencia observada entre nuestros resultados y los obtenidos en el estudio de Valencia se deba al método radiológico empleado para detectar la existencia de grasa en hígado. En el estudio de Valencia utilizan la ecografía como método para diagnosticar esteatosis mientras que en este trabajo se ha empleado la RM. Tal y como se demuestra en el estudio realizado en el Hospital de Mendaro, la ecografía es una prueba inespecífica para el diagnóstico de grasa que tiende a sobreestimar la presencia de grasa en hígado(123). También con nuestros resultados podemos deducir que La obesidad predispone a la presencia de esteatosis al igual que una elevada ingesta de alcohol.

CONCLUSIONES

Las **conclusiones** derivadas de esta tesis son las siguientes:

1. El algoritmo con los puntos de corte de la OMS, permite descartar alta sobrecarga de hierro hepático en el 70% de la población con la ferritina y el IST con un valor predictivo negativo muy alto (99%).
2. La ferritina, el IST y la mutación C282Y Hmz confirman alta sobrecarga de Hierro hepático en un 3% con un valor predictivo positivo del 78%.
3. En uno de cada cuatro pacientes sería necesaria una RM para optimizar el manejo clínico.
4. El algoritmo creado es más coste-eficaz que la práctica habitual.
5. La prevalencia del síndrome metabólico está aumentada en los individuos con hiperferritinemia.
6. La prevalencia de la esteatosis está aumentada en los individuos con hiperferritinemia.
7. La prevalencia de sobrepeso es muy elevada en los individuos con hiperferritinemia
8. Más de la mitad de los individuos con hiperferritinemia presenta un consumo elevado de alcohol.

REFERENCIAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brittenham GM. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood*. 2003 Jan 1;101(1):15–9.
2. O’Neil J, Powell L. Clinical aspects of hemochromatosis. *Semin Liver Dis*. 2005;25(4):381–91.
3. Liver EAFTSOT, others. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):3–22.
4. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood*. 2003;101(9):3359–3363.
5. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999;341(26):1986–95.
6. Hallberg L, Brune M, Rossander L. Effect of ascorbic acid on iron absorption from different types of meals. Studies with ascorbic-acid-rich foods and synthetic ascorbic acid given in different amounts with different meals. *Hum Nutr Appl Nutr*. 1986;40(2):97–113.
7. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*. 1997;388(6641):482–8.
8. Riedel HD, Remus AJ, Fitscher BA, Stremmel W. Characterization and partial purification of a ferrireductase from human duodenal microvillus membranes. *Biochem J*. 1995;309 (Pt 3)(9yo, 2984726r):745–8.
9. Simpson RJ, McKie AT. Regulation of intestinal iron absorption: the mucosa takes control?. *Cell Metab*. 2009;10(2):84–7.
10. Umbreit JN, Conrad ME, Moore EG, Latour LF. Iron absorption and cellular transport: the mobilferrin/paraferritin paradigm. *Semin Hematol*. 1998;35(1):13–26.

Referencias

11. Osaki S, Johnson DA, Frieden E. The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J Biol Chem.* 1966;241(12):2746–51.
12. Fleming RE, Sly WS. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(15):8160–2.
13. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2014;19(2):164–74.
14. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem.* 2001;276(11):7806–10.
15. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell.* 2010;142(1):24–38.
16. Hartman KR, Barker JA. Microcytic anemia with iron malabsorption: an inherited disorder of iron metabolism. *Am J Hematol.* 1996;51(4):269–75.
17. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med.* 1992;119(4):385–90.
18. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1997;25(4):888–95.
19. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011 Jul;54(1):328–43.
20. Hebbel RP. Auto-oxidation and a membrane-associated “Fenton reagent”: a possible explanation for development of membrane lesions in sickle erythrocytes. *Clin Haematol.* 1985;14(1):129–40.

21. Le Lan C, Loréal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Lainé F, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood*. 2005;105(11):4527–4531.
22. Ferrannini E. Insulin resistance, iron, and the liver. *Lancet Lond Engl*. 2000;355(9222):2181–2.
23. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care*. 1999;22(12):1978–83.
24. Leitman SF. Hemochromatosis: the new blood donor. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013(100890099):645–50.
25. Ogilvie C, Fitzsimons K, Fitzsimons EJ. Serum ferritin values in primary care: are high values overlooked? *J Clin Pathol*. 2010 Dec 1;63(12):1124–6.
26. Zanella A, Gridelli L, Berzuini A, Colotti MT, Mozzi F, Milani S, et al. Sensitivity and predictive value of serum ferritin and free erythrocyte protoporphyrin for iron deficiency. *J Lab Clin Med*. 1989;113(1):73–8.
27. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;389(5nm, 7506858):39–48.
28. McKinnon EJ, Rossi E, Beilby JP, Trinder D, Olynyk JK. Factors that affect serum levels of ferritin in Australian adults and implications for follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2014;12(1):101–108.e4.
29. Pfeiffer CM, Sternberg MR, Caldwell KL, Pan Y. Race-ethnicity is related to biomarkers of iron and iodine status after adjusting for sociodemographic and lifestyle variables in NHANES 2003-2006. *J Nutr*. 2013;143(6):977S–85S.
30. Li J, Wang R, Luo D, Li S, Xiao C. Association between serum ferritin levels and risk of the metabolic syndrome in Chinese adults: a population study. *PLoS One*. 2013;8(9):e74168.

Referencias

31. Ioannou GN, Dominitz JA, Weiss NS, Heagerty PJ, Kowdley KV. The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1293–301.
32. Leggett BA, Brown NN, Bryant SJ, Duplock L, Powell LW, Halliday JW. Factors affecting the concentrations of ferritin in serum in a healthy Australian population. *Clin Chem*. 1990;36(7):1350–1355.
33. Harrison-Findik DD. Gender-related variations in iron metabolism and liver diseases. *World J Hepatol*. 2010;2(8):302–10.
34. Zacharski LR, Ornstein DL, Woloshin S, Schwartz LM. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J*. 2000;140(1):98–104.
35. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.
36. Altes A, Remacha AF, Sureda A, Martino R, Briones J, Brunet S, et al. Patients with biochemical iron overload: causes and characteristics of a cohort of 150 cases. *Ann Hematol*. 2003;82(2):127–30.
37. Freixenet N, Moreno-Rosel MS, Barcelo MJ, Serrano A, Paya M, Crespo L, et al. Detection of hereditary hemochromatosis and biochemical iron overload in primary care: a multicenter case finding study in Spain. *Am J Hematol*. 2010;85(4):294–6.
38. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2008;115(5):141–50.

39. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jan;22(1):24–32.
40. Kohgo Y, Ohtake T, Ikuta K, Suzuki Y, Torimoto Y, Kato J. Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23 Suppl 1(a6j, 8607909):S78-81.
41. Sanvisens A, Rivas I, Bolao F, Tor J, Roson B, Rey-Joly C, et al. [Gender and liver, nutritional and metabolic alterations of severe alcoholism: a study of 480 patients]. *Genero Alteraciones Hepaticas Nutr Metab Alcohol Grave Estud 480 Pacientes*. 2011;137(2):49–54.
42. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(8):760–9.
43. Harrison-Findik DD. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. *World J Gastroenterol*. 2007;13(37):4925–30.
44. Whitfield JB, Zhu G, Heath AC, Powell LW, Martin NG. Effects of alcohol consumption on indices of iron stores and of iron stores on alcohol intake markers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(7):1037–45.
45. Moore CJ, Ormseth M, Fuchs H. Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2013;19(6):324–8.
46. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271–6.
47. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol*. 2009;46(4):387–93.
48. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996;13(4):399–408.

Referencias

49. Pietrangelo A. Juvenile hemochromatosis. *J Hepatol*. 2006;45(6):892–4.
50. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald MLE, Franchini PL, Dube M-P, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. 2004;36(1):77–82.
51. Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet*. 2000;25(1):14–5.
52. Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. *Hepatol Baltim Md*. 2004;39(1):21–9.
53. Jacobs A. Serum ferritin and malignant tumours. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1984;1(3):149–56.
54. Cazzola M, Bergamaschi G, Tonon L, Arbustini E, Grasso M, Vercesi E, et al. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: relationship between phenotypes and specific mutations in the iron-responsive element of ferritin light-chain mRNA. *Blood*. 1997;90(2):814–21.
55. Luscieti S, Tolle G, Aranda J, Campos CB, Risse F, Moran E, et al. Novel mutations in the ferritin-L iron-responsive element that only mildly impair IRP binding cause hereditary hyperferritinaemia cataract syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(101266602):30.
56. Girelli D, Olivieri O, Gasparini P, Corrocher R. Molecular basis for the hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. *Blood*. 1996;87(11):4912–3.
57. Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, Serizawa M, MacGillivray RT, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci*. 1995;92(7):2539–2543.
58. Beutler E, Gelbart T, Lee P, Trevino R, Fernandez MA, Fairbanks VF. Molecular characterization of a case of atransferrinemia. *Blood*. 2000;96(13):4071–4.

59. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med*. 1999;341(10):718–724.
60. Carella M, D'Ambrosio L, Totaro A, Grifa A, Valentino MA, Piperno A, et al. Mutation analysis of the HLA-H gene in Italian hemochromatosis patients. *Am J Hum Genet*. 1997;60(4):828–32.
61. Lim EM, Rossi E, De Boer WB, Reed WD, Jeffrey GP. Hepatic iron loading in patients with compound heterozygous HFE mutations. *Liver Int*. 2004 Dec;24(6):631–6.
62. Walsh A, Dixon JL, Ramm GA, Hewett DG, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al. The clinical relevance of compound heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2006;4(11):1403–10.
63. Adams PC. Is DNA testing for hemochromatosis diagnosis reliable?. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(3):203–4.
64. Tavill A. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology*. 2001 May;33(5):1321–8.
65. Frazer DM, Anderson GJ, Ramm GA, Subramaniam VN, Powell LW. How much iron is too much?. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2(3):287–90.
66. Kowdley KV, Trainer TD, Saltzman JR, Pedrosa M, Krawitt EL, Knox TA, et al. Utility of hepatic iron index in American patients with hereditary hemochromatosis: a multicenter study. *Gastroenterology*. 1997;113(4):1270–1277.
67. Ramm GA, Crawford DH, Powell LW, Walker NI, Fletcher LM, Halliday JW. Hepatic stellate cell activation in genetic haemochromatosis: Lobular distribution, effect of increasing hepatic iron and response to phlebotomy. *J Hepatol*. 1997;26(3):584–592.

Referencias

68. Jensen P-D. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol*. 2004 Mar;124(6):697–711.
69. Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. *Ann Intern Med*. 1993;118(2):96–98.
70. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*. 1995;36(3):437–41.
71. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495–500.
72. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, Davidoff A, Rijcken TH, Stark DD. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology*. 1999;212(1):227–34.
73. Idilman IS, Akata D, Ozmen MN, Karcaaltincaba M. Different forms of iron accumulation in the liver on MRI. *Diagn Interv Radiol*. 2015 Dec 29;22(1):22–8.
74. Anderson L. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001 Dec 1;22(23):2171–9.
75. Rose C, Vandevenne P, Bourgeois E, Cambier N, Ernst O. Liver iron content assessment by routine and simple magnetic resonance imaging procedure in highly transfused patients. *Eur J Haematol*. 2006 Aug;77(2):145–9.
76. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet Lond Engl*. 2004;363(9406):357–62.
77. Albert Altés, Jose María Alústiza, Beatriz Arrizabalaga. Utilidad de la Resonancia Magnética en el diagnóstico de la sobrecarga férrica. Novartis farmacéutica , S.A; 2012.

78. Alustiza JM, Artetxe J, Castiella A, Agirre C, Emparanza JI, Otazua P, et al. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology*. 2004;230(2):479–84.
79. Lazarescu A, Snively BM, Adams PC. Phenotype variation in C282Y homozygotes for the hemochromatosis gene. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2005;3(10):1043–6.
80. Westwood MA, Anderson LJ, Firmin DN, Gatehouse PD, Lorenz CH, Wonke B, et al. Interscanner reproducibility of cardiovascular magnetic resonance T2* measurements of tissue iron in thalassemia. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2003;18(5):616–20.
81. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005;106(4):1460–5.
82. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005;105(2):855–61.
83. "Publicado con permiso del editor. Fuente original: Alústiza Echeverría JM, Castiella Eguzkiza A, de Juan Echávarri M, Emparanza Knorr JI, Artetxe Okasar J, Uranga Uranga M et al. Diagnóstico y cuantificación de la sobrecarga férrica en el hígado mediante resonancia magnética. *Radiología*. 2008;50 (1):29-36. Copyright © 2007 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados".
84. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 1985;313(20):1256–62.
85. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, et al. Management of hemochromatosis. *Ann Intern Med*. 1998;129(11_Part_2):932–939.

Referencias

86. Barton JC, Adams PC. Clinical guidelines: HFE hemochromatosis-screening, diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(9):482–4.
87. Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood*. 2010;116(3):317–25.
88. Ohnishi H, Watanabe M, Watanabe T. Butterfly needles reduce the incidence of nerve injury during phlebotomy. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(4):352.
89. Ramos JA. Venipuncture-related lateral antebrachial cutaneous nerve injury: what to know?. *Braz J Anesthesiol Elsevier*. 2014;64(2):131–3.
90. Olynyk JK, Luxon BA, Britton RS, Bacon BR. Hepatic iron concentration in hereditary hemochromatosis does not saturate or accurately predict phlebotomy requirements. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(3):346–50.
91. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med*. 1999;106(6):619–24.
92. Rahko PS, Salerni R, Uretsky BF. Successful reversal by chelation therapy of congestive cardiomyopathy due to iron overload. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(2):436–40.
93. Nielsen P, Fischer R, Buggisch P, Janka-Schaub G. Effective treatment of hereditary haemochromatosis with desferrioxamine in selected cases. *Br J Haematol*. 2003;123(5):952–3.
94. Phatak P, Brissot P, Wurster M, Adams PC, Bonkovsky HL, Gross J, et al. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatol Baltim Md*. 2010;52(5):1671–779.

95. Kontoghiorghes CN, Kontoghiorghes GJ. Efficacy and safety of iron-chelation therapy with deferoxamine, deferiprone, and deferasirox for the treatment of iron-loaded patients with non-transfusion-dependent thalassemia syndromes. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10(101475745):465–81.
96. Bentur Y, McGuigan M, Koren G. Deferoxamine (desferrioxamine). New toxicities for an old drug. *Drug Saf.* 1991;6(1):37–46.
97. Karimi M, Arandi N, Haghpanah S, Ansari S, Azarkeyvan A, Bordbar M, et al. Efficacy of Deferasirox (Exjade) in Modulation of Iron Overload in Patients with beta-Thalassemia Intermedia. *Hemoglobin.* 2015;39(5):327–9.
98. Chang H-H, Lu M-Y, Peng SS-F, Yang Y-L, Lin D-T, Jou S-T, et al. The long-term efficacy and tolerability of oral deferasirox for patients with transfusion-dependent beta-thalassemia in Taiwan. *Ann Hematol.* 2015;94(12):1945–52.
99. Finkenstedt A, Wolf E, Hofner E, Gasser BI, Bosch S, Bakry R, et al. Hepatic but not brain iron is rapidly chelated by deferasirox in aceruloplasminemia due to a novel gene mutation. *J Hepatol.* 2010;53(6):1101–7.
100. Miyajima H, Takahashi Y, Kamata T, Shimizu H, Sakai N, Gitlin JD. Use of desferrioxamine in the treatment of aceruloplasminemia. *Ann Neurol.* 1997;41(3):404–7.
101. Crownover BK, Covey CJ. Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician* [Internet]. 2013 [cited 2017 Jan 11];87(3). Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=0002838X&AN=85002402&h=XxMcEKMGUQsoAkTR8YiRRgfa45GNmgDO9Jz8r6V0%2BkicAycB1gOIM%2BJXALvbNaeME8OmMUPXw%2Bzfykchm4Sx0A%3D%3D&crl=c>
102. Beaton MD, Adams PC. Treatment of hyperferritinemia. *Ann Hepatol.* 2012;11(3):294–300.

Referencias

103. Saglino V, Brissot P. [Hyperferritinemia--Algorithm]. *Hyperferritinemie--Algorithme*. 2012;8(342):1135–7.
104. Goot K, Hazeldine S, Bentley P, Olynyk J, Crawford D. Elevated serum ferritin - what should GPs know?. *Aust Fam Physician*. 2012;41(12):945–9.
105. Alústiza Echeverría JM, Castiella A, Emparanza JI. Quantification of iron concentration in the liver by MRI. *Insights Imaging*. 2012 Apr;3(2):173–80.
106. Licata A. Hyperferritinemia is a risk factor for steatosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(17):2132.
107. Wong K, Adams PC. The diversity of liver diseases among outpatient referrals for elevated serum ferritin. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2006;20(7):467–470.
108. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1769–1778.
109. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993;39(4):561–577.
110. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29–36.
111. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J Biom Z*. 2008;50(3):419–30.
112. Alustiza JM, Castiella A. Liver fat and iron at in-phase and opposed-phase MR imaging. *Radiology*. 2008;246(2):641.
113. Springer F. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *World J Gastroenterol*. 2010;16(13):1560.

114. Milman N, Pedersen P, Steig T, Byg KE, Graudal N, Fenger K. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol.* 2001;80(12):737-44.
115. Liver EAFTSOT, others. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;53(1):3-22.
116. Adams PC, Barton JC. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J Hepatol.* 2011;55(2):453-458.
117. Yenson PR, Yoshida EM, Li CH, Chung HV, Tsang PW. Hyperferritinemia in the Chinese and Asian community: a retrospective review of the University of British Columbia experience. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* 2008;22(1):37-40.
118. de Juan M, Reta A, Castiella A, Pozueta J, Prada A, Cuadrado E. HFE gene mutations analysis in Basque hereditary haemochromatosis patients and controls. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2001;9(12):961.
119. Sanchez M, Bruguera M, Bosch J, Rodes J, Ballesta F, Oliva R. Prevalence of the Cys282Tyr and His63Asp HFE gene mutations in Spanish patients with hereditary hemochromatosis and in controls. *J Hepatol.* 1998;29(5):725-8.
120. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle AM, Rochette J, Robson KJ. Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test.* 2000;4(2):183-98.
121. Piperno A, Sampietro M, Pietrangelo A, Arosio C, Lupica L, Montosi G, et al. Heterogeneity of hemochromatosis in Italy. *Gastroenterology.* 1998;114(5):996-1002.
122. Mercier G, Burckel A, Bathelier C, Boillat E, Lucotte G. Mutation analysis of the HLA-H gene in French hemochromatosis patients, and genetic counseling in families. *Genet Couns Geneva Switz.* 1998;9(3):181-6.
123. Castiella A, Zapata E, Zubiaurre L, Ma Alustiza J, De Juan MD, Iribarren A, et al. Impact of H63D mutations, magnetic resonance and metabolic

Referencias

- syndrome among outpatient referrals for elevated serum ferritin in the Basque Country. *Ann Hepatol.* 2015;14(3):333–9.
124. Gordeuk VR, Reboussin DM, McLaren CE, Barton JC, Acton RT, McLaren GD, et al. Serum ferritin concentrations and body iron stores in a multicenter, multiethnic primary-care population. *Am J Hematol.* 2008 Aug;83(8):618–26.
125. Alkerwi A 'a, Donneau A-F, Sauvageot N, Lair M-L, Scheen A, Albert A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Luxembourg according to the Joint Interim Statement definition estimated from the ORISCAV-LUX study. *BMC Public Health.* 2011;11(1):4.
126. Cordero A, Alegría E, León M. Prevalencia de síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2005;5(4):11D–15D.
127. Chen LY, Chang SD, Sreenivasan GM, Tsang PW, Broady RC, Li CH, et al. Dysmetabolic hyperferritinemia is associated with normal transferrin saturation, mild hepatic iron overload, and elevated hepcidin. *Ann Hematol.* 2011;90(2):139–43.
128. Pérez-Aguilar F, Benlloch S, Berenguer M. Estudio de pacientes remitidos por elevación de la ferritina y/o saturación de la transferrina: importancia del hígado graso no alcohólico. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27(9):508–514.

