

Hemocromatosis hereditaria, una revisión. Hemochromatosis, a review.

Sandra Hernández Salón¹, María del Rosario Espinoza Mora ², Ramsés Badilla Porras³

1 Máster en Ciencias Biomédicas, Escuela de Medicina, Universidad San Judas Tadeo, Pavas, San José, Costa Rica.

2 Posgrado en Ciencias Biomédicas, Servicio de Medicina Interna, Unidad de Investigación en Salud, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San José, Costa Rica.

3 Médico Especialista en Pediatría y en Genética Clínica, Servicio de Genética Médica y Metabolismo, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: María del Rosario Espinoza Mora rosasur@gmail.com

RESUMEN

La hemocromatosis hereditaria tipo I representa el error innato del metabolismo más común en la población general. Todos los tipos de hemocromatosis se caracterizan por la sobrecarga de hierro, cuyo exceso se deposita en diferentes órganos y produce daños en estos. Por lo anterior, se pretende con este trabajo dar a conocer los tipos de hemocromatosis, los síntomas, los genes asociados con cada trastorno, los alelos de riesgo, así como los nuevos métodos analíticos para estimar la concentración de hierro, el diagnóstico molecular y el manejo clínico. Se realizó una revisión no sistemática de artículos indexados en revistas médicas y científicas, publicados en inglés y español a partir de 1996 hasta julio de 2023 mediante los buscadores Google académico y PubMed. Para la búsqueda fueron empleadas las palabras “hemocromatosis, genes, tipos, diagnóstico”. De los artículos en texto completo se utilizaron reportes de incidencia y estudios de series de casos de pacientes. Al respecto se halló que las hemocromatosis hereditarias son enfermedades caracterizadas por sobrecarga de hierro, producidas por una mayor absorción de este elemento. Existen varios genes implicados, de los cuales el gen HFE se encuentra mutado en la mayoría de las personas afectadas. Los signos y síntomas se producen según la localización de depósito de este metal. El principal tratamiento es la flebotomía. Se concluye que la elevada prevalencia de la hemocromatosis a nivel mundial y sus consecuencias patológicas, así como la facilidad del tratamiento aumentan la necesidad de una sospecha diagnóstica temprana de esta entidad en la población costarricense.

Palabras clave: hemocromatosis; gen HFE; error innato del metabolismo; sobrecarga de hierro.

Cómo citar:

Hernández Salón, S., Espinoza Mora, M. del R., & Badilla Porras, R. Hemocromatosis hereditaria, una revisión. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i4.726>

ABSTRACT

Recibido: 31/Ago/2023
Aceptado: 30/Nov/2023
Publicado: 14/Dic/2023

Hereditary hemochromatosis Type 1 represents the most common inborn error of metabolism in the general population. All types of hemochromatosis are characterized by iron overload, in different organs, causing the specific pathological manifestations. This work is a review of all known types of hemochromatosis, the symptoms, associated genes risk alleles, new analytical methods to estimate iron concentration, molecular diagnosis, and clinical management. A non-systematic study of articles, incidence reports and patient studies, published in medical journals, in English and Spanish, from 1996 to March 2019, was achieved using Google Scholar and PubMed.



Hemochromatosis, genes, types, and diagnosis were used as search indicators. Hereditary hemochromatosis diseases are characterized by iron overload, generated by a higher absorption of this element. There are several genes involved of which the HFE gene is mutated in most affected individuals. The symptoms are produced according to the location and deposit of this metal. The leading and most used treatment continues to be phlebotomy.

A high prevalence of hemochromatosis worldwide the pathological organ-specific consequences, as well as the easy treatment, urges the need for an early diagnosis of this entity in the Costa Rican population.

Keywords: hemochromatosis; HFE gene; inborn error of metabolism; iron overload.

Problema clínico

La hemocromatosis es una enfermedad caracterizada por la sobrecarga de hierro, inducida por una elevada absorción de este elemento, cuyo exceso se deposita en diferentes órganos. Los síntomas y signos más comunes son fatiga, melanodermia (hiperpigmentación, también conocida como piel color bronce), diabetes mellitus, artralgias, hipogonadismo, cardiomiopatía, cirrosis y hepatocarcinoma^{1,2}. Asimismo, se ha observado durante el embarazo un aumento en el riesgo de complicaciones materno-fetales³.

El comienzo de las manifestaciones clínicas de la hemocromatosis tipo 1 acontece después de la segunda o tercera década de vida, aunque la hemocromatosis tipo 2A o juvenil se presenta entre la adolescencia y la segunda década de vida⁴.

La hemocromatosis representa uno de los errores innatos del metabolismo más frecuente en humanos⁵. En caucásicos, 1 de cada 300 a 400 personas son portadoras, siendo el tipo 1 la forma más común. El gen afectado es el HFE¹ y la mutación más frecuente en poblaciones europeas es la C282Y en estado homocigoto, en la cual, a nivel proteico, el aminoácido cisteína ubicado en el codón 282 ha sido sustituido por una tirosina. Sin embargo, este desorden es de penetrancia incompleta y por ello no todas las personas homocigotas presentan la enfermedad². Igualmente, se ha reportado en Europa el genotipo heterocigoto compuesto C282Y/H63D. Un estudio realizado en Canadá muestra que este genotipo compuesto es de baja penetrancia⁶. En África, la mutación más frecuente es la H63D (Cuadro 1)⁷⁻¹⁷.

Al ser uno de los errores innatos del metabolismo más frecuente, se han realizado esfuerzos por conocer el porcentaje de homocigotas o heterocigotas para los alelos de riesgo en la población general. Las muestras de esos estudios oscilan entre 125 hasta más de 24 000 personas. La mutación más frecuentemente detectada es H63D (sustitución de histidina por ácido aspártico en la posición 63 de la cadena peptídica), que se asocia con una forma más leve de la enfermedad y con ello a un porcentaje mucho menor de homocigotos que desarrollarían hemocromatosis al compararlo con homocigotos de la mutación C282Y.

Las frecuencias de la mutación varían significativamente entre países. En Europa, la frecuencia más alta se ha encontrado en Tarragona (España), donde el 32,3% de las personas son portadoras de este alelo. La frecuencia más baja se ha encontrado en Transilvania (Rumanía), con una frecuencia de 10,9%. En África, un estudio en Túnez encontró que el 28,8% son portadores, una frecuencia parecida a muchos países de Europa. La frecuencia de la mutación es menor en países asiáticos, en Corea solo el 3,8% de la población es portadora. En cuanto a la mutación C282Y, el país con el porcentaje más alto de portadores es Irlanda (28,4 %), mientras que en Túnez y Corea no se han registrado portadores^{2, 15, 18-27} (Cuadro 2).

Otros estudios se enfocan en la relación entre cada genotipo con alguno de los parámetros que determinan la sobrecarga de hierro. Un estudio realizado en niños sanos de Polonia demostró que el 40% de los participantes portaba el alelo H63D (15% de heterocigotos compuestos con C282Y o S65C) y un niño homocigoto para

H63D. Estas personas mostraron en promedio una elevada concentración de hierro, así como niveles de ferritina y de saturación de transferrina mayores que aquellas que eran homocigotas para el alelo normal¹.

En Costa Rica, la prevalencia del trastorno es desconocida. Se realizó un estudio de las mutaciones C282Y y H63D en 37 pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, de los cuales dos fueron diagnosticados con hemocromatosis, 7 con cirrosis hepática, 4 con cirrosis criptogénica y 24 con diabetes tipo 1. El porcentaje de homocigotos para la mutación C282Y fue de 5,4 %, de heterocigotos para la mutación H63D fue de 2,7%. También se realizaron análisis genéticos a los familiares de estos pacientes, en los cuales la frecuencia de heterocigotos para el alelo C282Y fue de 55,9 %. No se encontró ningún familiar homocigoto para este alelo, ni tampoco heterocigotos para el alelo H63D²⁸.

Los hombres presentan un mayor porcentaje de afectación y una mayor severidad de las manifestaciones. Por mucho tiempo se relacionó este hallazgo únicamente con la menstruación como factor protector, pero utilizando un modelo animal, se encontró que el estradiol protege contra los efectos de la sobrecarga de hierro ²⁹. Datos en población pediátrica permiten sustentar este hallazgo. En un estudio realizado con 100 personas entre los 4 y 18 años, se encontró menor porcentaje de saturación de transferrina, así como mayor concentración de hierro y de ferritina en las niñas al compararlo con niños que tenían la misma mutación en el gen HFE¹.

Existen otras tres categorías de hemocromatosis hereditaria, pero la cantidad de casos a nivel mundial es muy baja. La hemocromatosis tipo 2 juvenil se manifiesta antes de los 30 años y puede producirse por mutaciones en el gene HJV o en el gene HAMP. La hemocromatosis tipo 2A es producida por mutaciones del gene HJV, el cual se encuentra afectado en el 90% de los casos de hemocromatosis juvenil, actualmente existen 47 mutaciones diferentes identificadas relacionadas con este fenotipo. El gene HAMP es el que se ha relacionado con la hemocromatosis 2B, que afecta al 10 % de los casos y codifica la hormona hepcidina. En ambos subtipos de hemocromatosis juvenil la expresión entre sexos es igual, su penetrancia es alta, además, la mayoría de los casos presentan hipogonadismo, cirrosis hepática y cardiomiopatías^{3, 30, 31}.

En el gene HJV, la mutación más frecuente es G320V³². En el gen HAMP se han encontrado varias mutaciones, entre ellas mutaciones en regiones no traducidas en el extremo '5' o '5'UTR por sus siglas en inglés, que producen codones de terminación y dos mutaciones de cambio de sentido, que producen el cambio de la cisteína por otro aminoácido, C70R y C78R³¹. Recientemente, se desarrolló un modelo murino knock out para el estudio de la hepcidina³³, lo cual puede ayudar a entender la correlación de esta hormona con la enfermedad.

La hemocromatosis de tipo 3 es la más infrecuente, existiendo alrededor de 50 pacientes diagnosticados y reportados en el planeta. Se hereda en forma autosómica recesiva, el gen afectado codifica para el receptor de transferrina tipo 2 (TFR2), algunos de los síntomas que los portadores presentan son fatiga y artralgias³⁴.

La hemocromatosis tipo 4 tiene una frecuencia de 0,0009. Se ha descrito con un patrón de herencia autosómico dominante y se relaciona con mutaciones en el gene SLC40A1, que codifica la ferroportina, una proteína transmembrana cuya función es exportar hierro desde los macrófagos, los hepatocitos y otros tipos de células, al torrente sanguíneo. Existen dos fenotipos, uno con alta concentración de ferritina sin haber aumento en la saturación de transferrina (4A), que es el más común, y otro con alta saturación de transferrina (4B). Un elevado porcentaje de los pacientes presentan anemia, por lo cual no pueden ser tratados con flebotomía³⁵.

Además de los genes mencionados, se han identificado otros genes asociados al desarrollo de esta enfermedad, entre ellos SUGP236, asociado con splicing alternativo de genes que regulan la homeostasis de metales, como es el caso del hierro³⁷.

Cuadro 1. Porcentaje de los genotipos del gen HFE en personas con hemocromatosis en diferentes

| Población | Tamaño de muestra | Mutación | Pacientes | Controles |
|--|--|------------|---|---|
| Alemania Región Alemania del Norte ⁷ | 92 pacientes 34 parientes 157 controles | C282Y | 94,6 % homocigotos 5,4 % portadores Parientes: 26,5% homocigotos 61,8% portadores | 1,3% homocigotos 9,6% portadores |
| | | H63D | 4,3% C282/H63D | 0,0% homocigotos 21,6% portadores |
| Canadá Región de Quebec ⁸ | 47 pacientes 0 controles | C282Y | 43,8% homocigotos | Sin controles |
| | | H63D | 12,5% homocigotos 9,4% heterocigotas (C282/H63D) | |
| *China ⁹ | 50 pacientes 0 controles | C282Y | 0,0% | Sin controles |
| | | H63D | 2,4% homocigoto 7,3% portadores | |
| España Región de Islas Baleares ¹⁰ | 129 pacientes 1130 controles | C282Y | 90% homocigotos | 0,0% homocigotos % portadores varía de 0,0% a 6,5% |
| | | H63D | 10 % entre homocigotos y C282/H63D | % homocigotos varía entre 1,6% a 5,1% % portadores varía entre 27,5% a 43,1% C282/H63D varía entre 0,0% a 1,8% |
| España: Islas Mallorca ¹¹ | 14 pacientes 420 controles | C282Y | 93,0% homocigotos | 2,62% portadores |
| Estados Unidos ¹² | 97 pacientes 45 controles | C282Y | 71% homocigoto 9,3% portadores | 0,0% homocigoto 4,4% portadores |
| Francia ¹³ | 711 pacientes 410 controles | C282Y | 80,2 % homocigotos 10,0% portadores | 0,49% homocigotos 14,4% portadores |
| | | H63D | 1,1 % homocigotos 9,4% portadores | 0,73% homocigotos 26,6% portadores |
| Irlanda ¹⁴ | 78 pacientes (60 con alta sobrecarga de hierro y 18 con baja sobrecarga de hierro) 109 controles | C282Y | Pacientes con alta sobrecarga de hierro: 93,3% homocigotos Pacientes con baja sobrecarga de hierro: 77,8 % homocigotos | 8,4% portadores |
| | | H63D | 3,8% C282/H63D | 24,8% portadores |
| Italia: Región del Sur ¹⁵ | 46 pacientes 0 controles | C282Y | 19,6% homocigotos | Sin controles |
| | | H63D | 21,7% C282/H63D | |
| Reino Unido ¹⁶ | 101 controles 115 pacientes | C282Y | 91,3 % homocigotos | 1,0 % homocigoto |
| | | C282Y/H63D | 2,6% | 4,0 % |
| **Suecia ¹⁷ | *840 personas con sobrecarga de hierro | C282Y | 13,9 % homocigotos (117 personas) | Sin controles |
| | | C282Y/H63D | 11,5 % (97 personas) | |
| | | H63D/H63D | 3,7 % (31 personas) | |
| | | C282Y/WT | 14,9 % (125 personas) | |
| | | H63D/WT | 15,6 (131 personas) | |
| WT/WT | 40,4 (339 personas) | | | |

* Análisis inadecuado en una muestra para mutación C282 y en 9 muestras para H63D.

**Grupo de personas donadoras en el hospital, de las cuales 950 tenían sobrecarga de hierro y se realizó la secuenciación a 840 personas de esta parte del grupo. Dentro de los donadores hay personas que no son de origen sueco.

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro 2. Porcentaje de los genotipos del gen HFE en diferentes poblaciones

| Población | Tamaño de muestra | Mutación | Porcentaje del genotipo |
|---|-----------------------------|----------|--|
| Brazil ¹⁸ | 105 | C282Y | 5,7 % heterocigotos y ningún homocigoto |
| | | H63D | 24% heterocigotos y 0,95 % homocigoto |
| Corea ¹⁹ | 240 | C282Y | 0,0% |
| | | H63D | 7,5% |
| Dinamarca ²⁰ | 9174 | C282Y | 0,25% homocigotos y 9,2% portadores |
| | | H63D | 12,7% (1,4% es C282Y/H63D) |
| España, Región de Tarragona ²¹ | 812 | C282Y | 0,0% homocigotos y 4,3 % portadores |
| | | H63D | 4,8% homocigotos, 32,3% portadores y 2,0% C282Y/H63D |
| Estonia ²² | 442 | C282Y | 0,2 % homocigotos y 6,6% portadores |
| | | H63D | 1,6 % homocigoto y 24,0% portadores |
| Inglaterra ²³ | 10 500 | C282Y | 0,68 % homocigotos y 12,7 % portadores |
| | | H63D | 2,38 % homocigotos, 23,8 % portadores 2,38% C282Y/H63D |
| Libia, Trípoli ²⁴ | 300 varones no emparentados | H63D | 2,33 % homocigotos, 24% heterocigotos |
| | | C282Y | 0,33 % heterocigotos, ningún homocigoto |
| Noruega ²⁵ | 28114 | C282Y | Homocigotos, 0,19 % varones y 0,22 % mujeres |
| República Checa ² | 481 | C282Y | 0,0% homocigoto, 6,86 heterocigoto |
| | | H63D | 1,67 homocigoto, 26,61% heterocigoto |
| | | S65C | 0,0% homocigoto, 2,49% heterocigoto |
| Rumanía, Región de Transilvania ²⁶ | 225 | C282Y | 0,0% homocigoto, 3,1% heterocigoto |
| | | H63D | 1,75% homocigoto, 17,8% heterocigoto 0,45% C282Y/H63D (1 persona) |
| | | S65C | 0,0% homocigoto, 1,3% heterocigoto |
| Túnez ²⁷ | 570 | C282Y | 0,0% homocigoto, 0,18% heterocigoto (1 persona) |
| | | H63D | 4,6 % homocigotos y 25,8 % portadores |

Fuente: Elaboración propia.

Estrategias terapéuticas y evidencia

El manejo clínico del paciente bajo sospecha de hemocromatosis se puede hacer escalonadamente, partiendo de marcadores bioquímicos en suero y luego profundizando en el análisis molecular de forma dirigida. Con el advenimiento de nuevas técnicas moleculares como la secuenciación de próxima generación (NGS por sus siglas en inglés), la disponibilidad clínica de estudios moleculares en genes frecuentes como HFE y en genes poco frecuentes como HJV, HAMP, Tfr2, SLC40A1 en un único tiempo permite mayor agilidad diagnóstica sin tener que incurrir en costos adicionales, nuevas muestras sanguíneas o largos procesos diagnósticos (Figura1).

Se debería sospechar de este trastorno en cualquier persona que tenga pigmentación anormal de la piel, hepatomegalia idiopática, miocardiopatía, hipogonadismo o artritis^{1, 2, 4}. Dentro de las pruebas bioquímicas utilizadas para determinar la concentración de hierro, se encuentra la medición del porcentaje de saturación de la transferrina; otro marcador es la concentración de esta molécula³⁸.

Se debe considerar que existen otras causas de sobrecarga de hierro, entre ellas la sobrecarga de hierro parenteral, enfermedades crónicas del hígado, anemias con sobrecarga de hierro, atranferrinemia congénita, aceruloplasminemia, el síndrome dismetabólico de sobrecarga de hierro y sobrecarga de hierro neonatal. Las sobrecargas de hierro parenteral se pueden producir por transfusiones, inyecciones de dextrina de hierro o hemodiálisis prolongada. Las enfermedades crónicas del hígado que pueden producir acúmulo férrico son hepatitis B o C, porfiria cutánea tarda, alcoholismo y esteatosis hepática no alcohólica. Las anemias con sobrecarga de hierro son la talasemia mayor sideroblástica, anemia hemolítica crónica, anemia aplásica, anemia hemolítica por deficiencia de la enzima piruvato cinasa y anemia que responde a suplementación con vitamina B6³⁸.

Para poder confirmar el diagnóstico, es necesario determinar la concentración de hierro en el hígado, que se realiza por biopsia hepática, un procedimiento invasivo que induce riesgo de hemorragias. En los últimos años, se han desarrollado tecnologías que permiten la determinación de este parámetro en una forma no invasiva, entre ellos se encuentra la imagenología por resonancia magnética, uso del susceptómetro de temperatura ambiental³⁹, "Multieco Dixon 3D"⁴⁰ y el método de ablación láser acoplado a espectrometría de masas con plasma⁴¹.

El tratamiento para personas con hemocromatosis tipo 1, 2 y 3 es la flebotomía recurrente^{1, 14, 34}. La frecuencia de este procedimiento podría reducirse mediante el uso de inhibidores de bomba de protones. Un estudio en pacientes con hemocromatosis tipo I, mutación C282Y, constató una reducción del número de flebotomías requeridas en pacientes que recibían dichos fármacos. Esto se asocia con la capacidad del ácido gástrico de pasar el hierro férrico (Fe^{+3}) a hierro ferroso (Fe^{+2}), capaz de pasar a través del transportador de metales divalente tipo 1 a los enterocitos. Otro tratamiento, aunque de mayor costo es la eritrocitaféresis, preferido por los pacientes, pues necesitan menos procedimientos⁴².

Áreas de incertidumbre

Varios nuevos tratamientos para la disminución de la sobrecarga de hierro se encuentran en desarrollo. Uno de ellos consiste en un ácido ribonucleico de interferencia (ARNi) conjugado con N-acetilgalactosamina, que inhibe el ARN mensajero de la enzima transmembrana matriptasa-2 (TMPRSS6). La enzima matriptasa-2 degrada la hemojuvelina (HJV) y con ello inhibe la transcripción del gen HAMP, por lo que al disminuirse esta enzima se generaría una mayor cantidad de hepcidina y con ello disminuirá la sobrecarga de hierro. Este tratamiento con ARNi fue probado en fase clínica I, los resultados mostraron una disminución significativa en la concentración de hierro. Dicha terapia

se podría administrar junto con deferiprona. En un experimento realizado en ratones, la aplicación de este ARNi junto con deferiprona produjo una mayor reducción de la sobrecarga de hierro hepático al compararlo con el conjugado de ARNi en monoterapia^{43, 44}.

El nivel de hepcidina podría aumentarse también mediante fármacos que producen cambios epigenéticos. Una molécula que ha mostrado disminuir la sobrecarga de hierro en ratones es el entinostat, una cumarina que inhibe la enzima histona deacetilasa 1 (HDAC1), lo cual induce a un aumento del ARN mensajero de HAMP y, por ende, una mayor cantidad de hepcidina. Otra forma de aumentar la hepcidina es mediante la melatonina, que ha mostrado que aumenta esta hormona en ratones⁴⁵.

En caso de disfunción cardíaca, en el futuro se podría probar N-acetil cisteína como terapéutico, una molécula que ha demostrado mejorar la disfunción cardíaca producida por sobrecarga de hierro en un modelo animal⁴⁶. Un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno evitará el daño a órganos y la subsecuente necesidad de trasplante, permitiendo una expectativa y calidad de vida normal^{1, 4, 8, 11}.

Con el fin de proteger el hígado, se podrían utilizar medicamentos que inhiban la ferroptosis, una forma intracelular de muerte celular dependiente del hierro, distinta de la apoptosis, la necrosis y la autofagia⁴⁷. Así como quelantes nanoterapéuticos, moléculas que tienen tamaños alrededor del nanómetro⁴⁸.

Guías de sociedades profesionales

Las guías internacionales vigentes^{38,49} contemplan una serie de recomendaciones para el estudio de pacientes con sospecha de hemocromatosis. La clasificación utilizada para el grado de evidencia se basa en el trabajo *Grading of Evaluation Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)* con modificaciones menores. La fuerza de las recomendaciones en el sistema GRADE es clasificable como fuerte (clase 1) o débil (clase 2). La calidad de la evidencia que respalda recomendaciones fuertes o débiles está designado por uno de tres niveles: alto (nivel A), moderado (nivel B) o de baja calidad (nivel C). A continuación, se puntualizan las recomendaciones consideradas más relevantes por los autores según las posibilidades diagnósticas y terapéuticas locales:

1. Todo paciente con hierro sérico, ferritina o índice de saturación de transferrina (IST) anormales se debe estudiar por hemocromatosis aún en ausencia de síntomas (A).
2. Todo paciente con enfermedad hepática debe ser evaluado por hemocromatosis (1B).
3. En un paciente con hallazgos clínicos sugestivos o antecedentes familiares, debe obtenerse IST y niveles de ferritina en lugar de una prueba única. Si cualquiera de los dos es anormal, es decir, IST superior o igual a 45% o ferritina encima del límite superior normal (en mujeres 150 ug/L y en hombres 200 ug/L), se recomienda realizar estudios moleculares de al menos el gen HFE (1B).
4. Las estrategias de diagnóstico con marcadores de hierro en suero deben ser dirigidas a grupos de alto riesgo como aquellos con antecedentes familiares de hemocromatosis hereditaria o sospecha de compromiso orgánico (1B).
5. Se recomienda el tamizaje con estudios de hierro y análisis mutacional del gen HFE en familiares en primer grado de pacientes con hemocromatosis hereditaria relacionada con el gen HFE para detectar enfermedad temprana y prevenir complicaciones (1A).
6. Se recomienda una biopsia hepática para estadificar el grado de enfermedad hepática en pacientes homocigotos C282Y o heterocigotos compuestos si las enzimas hepáticas (ALT, AST) están elevadas o si la ferritina es > 1000 ug / L (1B).

7. Se recomienda una biopsia de hígado para el diagnóstico y pronóstico en pacientes con marcadores fenotípicos de sobrecarga de hierro que no son homocigotos C282Y o heterocigotos compuestos (2C).
8. La biopsia hepática en casos de hemocromatosis hereditaria no relacionada con el gen HFE está recomendada para obtener datos sobre la concentración hepática de hierro junto con la tinción histopatológica de este, con el fin de determinar el grado de acúmulo, la distribución celular y la carga de hierro presente (2C).
9. Se recomienda que los pacientes con hemocromatosis hereditaria y sobrecarga de hierro se sometan a flebotomía terapéutica semanalmente, según sea tolerada (1A). La flebotomía debería alcanzar un nivel meta de ferritina de 50-100 ug/L (1B).
10. En ausencia de indicadores sugestivos de enfermedad hepática significativa, los pacientes homocigotos C282Y con ferritina < 1000 ug/L deben proceder a flebotomía sin necesidad de una biopsia de hígado (1B).
11. Los pacientes con daño en órganos blanco por sobrecarga de hierro deben someterse a flebotomía regular con un nivel objetivo de ferritina de 50-100 ug/L (1A).
12. Durante el tratamiento de la hemocromatosis hereditaria, los ajustes dietéticos son innecesarios. La suplementación con vitamina C e hierro se deben evitar (1C).
13. Los pacientes con hemocromatosis y sobrecarga de hierro deben ser monitoreados por reacumulación de hierro y someterse a una flebotomía de mantenimiento (1A). El nivel de ferritina objetivo debe ser de 50-100 ug/L (1B).
14. La flebotomía se encuentra recomendada en pacientes con sobrecarga de hierro no HFE que tienen una concentración hepática del metal mayor a 2500 ug/g de tejido seco (1B).
15. Se recomienda la quelación de hierro con mesilato de deferoxamina o deferasirox en pacientes con sobrecarga de hierro con síndromes diseritropoyéticos o anemia hemolítica crónica (1A).
16. El tamizaje poblacional para hemocromatosis hereditaria, tanto con marcadores serológicos como genéticos, no está recomendado, sino que debe efectuarse en forma dirigida (1B).

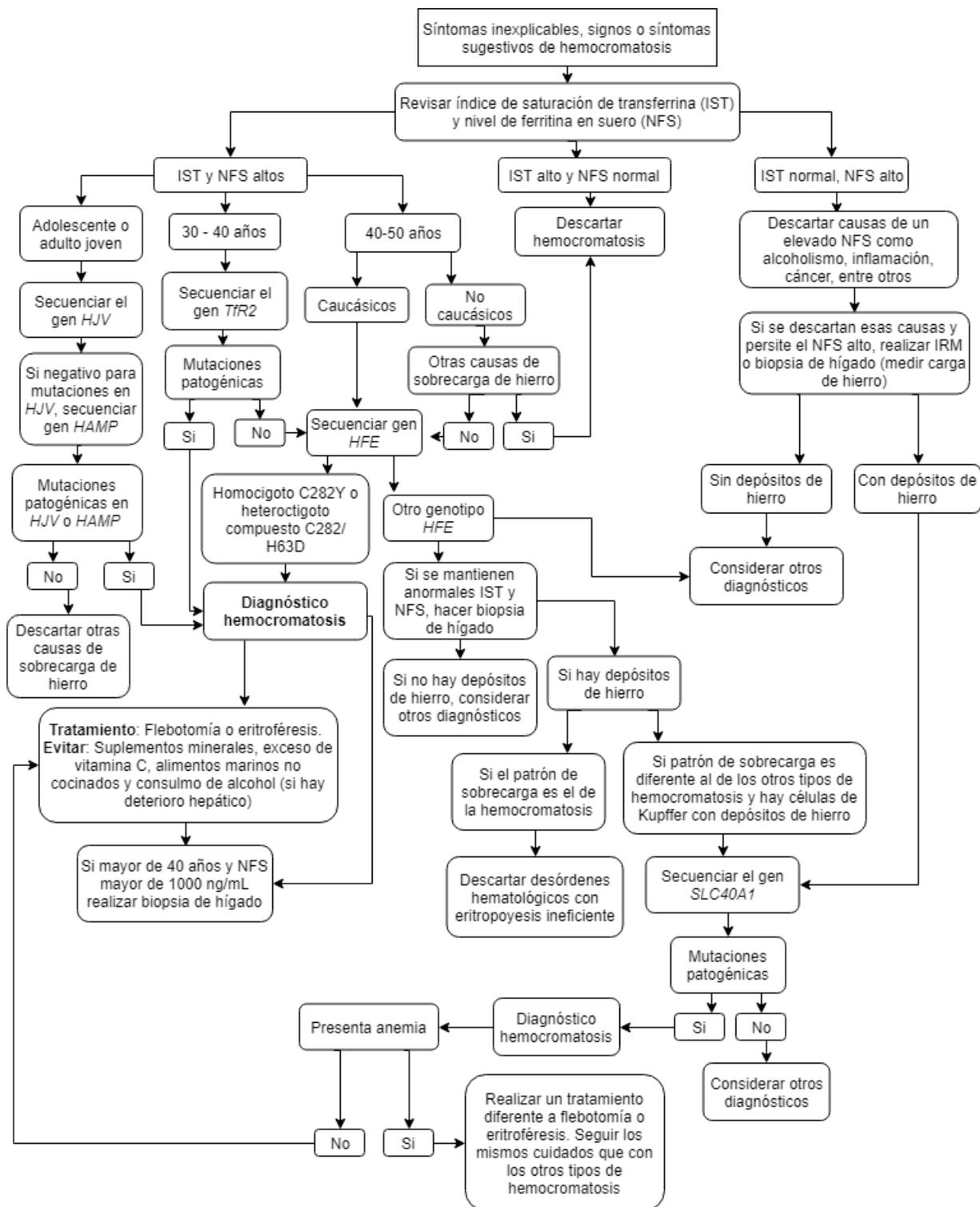


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de pacientes con hemocromatosis. Un índice de saturación de transferrina alto (IST) corresponde a valores $\geq 45\%$. El nivel de ferritina en suero (NFS) varía entre géneros, los valores altos son: en varones NFS ≥ 150 Qg/L, en mujeres NFS ≥ 120 Qg/L³⁸. El acrónimo IRM significa imagen de resonancia magnética, también conocido como tomografía por resonancia magnética.

Fuente: elaboración propia (2023).

Conclusiones y recomendaciones de los autores

La prevalencia de las hemocromatosis varía según la población, pero es suficientemente elevada para considerarla un problema de salud pública. Aunado a ello, la facilidad del tratamiento y el buen resultado de este, aumentan la necesidad de conocer la prevalencia de este trastorno en los países, con el fin de detectar a las personas en riesgo y tratarlas en forma preventiva lo más pronto posible. Además, se debe concientizar a la población sobre este trastorno, tomando en cuenta que el síntoma más común de la patología es la fatiga, manifestación frecuentemente desestimada por el personal médico y considerada por la población general como un problema de carencia de hierro, lo cual podría llevar al paciente a automedicarse con suplementos férricos y con ello empeorar la enfermedad. Las recomendaciones de manejo médico están diseñadas con el objetivo de dirigir al clínico en la valoración adecuada, orientada y objetiva, así como sugerir valores meta de fácil monitoreo con pruebas no invasivas orientadas a evitar el daño a órganos blanco y a la estabilidad clínica del paciente.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo..

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaczorowska-Hac B, Luszczuk M, Antosiewicz J, Ziolkowski W, Adamkiewicz-Drozynska E, Mysliwiec M, et al. HFE Gene Mutations and Iron Status in 100 Healthy Polish Children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. [Internet]. 2017 [Consultado 29 de abril 2023]; 39(5): e240-e243. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5483977/>
2. Cimburová M, Putová I, Provazníková H, Pintérová D & Horák J. S65C and other mutation in the haemochromatosis Gen in the Czech population. *Folia Biología*. [Internet]. 2005 [Consultado 24 de junio 2023]; 51: 172-176. Disponible en: [http://utpo.lf1.cuni.cz/Data/files/Folia%20Biologica/Volume%2051%20\(2005\)%20No.%206/2005-51-172-176.pdf](http://utpo.lf1.cuni.cz/Data/files/Folia%20Biologica/Volume%2051%20(2005)%20No.%206/2005-51-172-176.pdf)
3. Shamas A. Primary Hereditary Haemochromatosis and Pregnancy. *GastroHep*. [Internet]. 2023 [Consultado 24 de junio 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2023/2674203>
4. Ramzan K, Imtiaz F, Al-Ashgar HI, AlSayed M, Sulaiman RA. Juvenile hemochromatosis and hepatocellular carcinoma in a patient with a novel mutation in the HJV gene. *European Journal of Medical Genetics*. [Internet]. 2017 [Consultado 6 de mayo 2023]. 60: (6):308-11 Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.03.011>
5. Sohail A, Naseem K, Khan A, Brown KE. S1386 The National Trends and Hospitalizations of Patients with Hereditary Hemochromatosis in the United States: Insights From the National Inpatient Sample. *Official journal of the American College of Gastroenterology*. [Internet]. 2022 [Consultado 24 de junio

- 2023]. ACG, 117(10S), e993-e994. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2022/10002/S1386_The_National_Trends_and_Hospitalizations_of.1386.aspx
6. Hasan SM, Farrell J, Borgaonkar M. C282Y/H63D Compound Heterozygosity Is a Low Penetrance Genotype for Iron Overload-related Disease. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. [Internet]. 2022 [Consultado 6 de mayo 2023]. 5(5), 240-247. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcag/article/5/5/240/6651012>
 7. Nielsen P, Carpinteiro S, Fischer R, Cabeda, JM, Porto G, Gabbe EE. Prevalence of the C282Y and H63D mutations in the HFE gene in patients with hereditary haemochromatosis and in control subjects from Northern Germany. *British journal of haematology*. [Internet]. 1998 [Consultado 30 de julio 2023]. 103, 842-845. Disponible en: DOI: [doi/10.1046/j.1365-2141.1998.01037.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.01037.x)/abstract
 8. Rivard SR, Mura C, Simard H, Simard R, Grimard D, Le Gac G, et al. Mutation analysis in the HFE gene in patients with hereditary haemochromatosis in Saguenay-Lac Saint Jean (Quebec, Canada). *British journal of haematology*. [Internet]. 2000 [Consultado 24 de junio 2023]. 108(4), 854-858. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.01954.x>
 9. Tsui W, Lam P, Lee K, Ma K, Chan Y, Wong M, et al. The C282Y mutation of the HFE gen is not found in Chinese haemochromatotic patients: multicentre retrospective study. *HKMJ*. [Internet]. 2000 [Consultado 6 de mayo 2023]. 6(2), 153-158. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/c21f/065258de069e27782cc5e96bce2c674dde98.pdf>
 10. Guix P, Picornell A, Parera M, Galmes A, Obrador A, Ramon MM, et al. Distribution of HFE C282Y and H63D mutations in the Balearic Islands (NE Spain). *Clinical genetics*. [Internet]. 2002 [Consultado 6 de mayo 2023]. 61(1), 43-48. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2002.610109.x>
 11. Guix P, Picornell A, Parera M, Tomas C, Muncunill J, Castro JA, et al. Prevalence of the C282Y mutation for haemochromatosis on the Island of Majorca. *Clinical genetics*. [Internet]. 2000 [Consultado 8 de julio 2023]. 58(2), 123-128. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2000.580206.x>
 12. Tsuchihashi Z, Hansen SL, Quintana L, Kronmal GS, Mapa FA, Feder JN, et al. Transferrin receptor mutation analysis in hereditary hemochromatosis patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. [Internet]. 1998 [Consultado 13 de mayo 2023]. 24(3), 317-21. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1006/bcmd.1998.0199>
 13. Mura C, Ragueneas O, Férec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood*. [Internet]. 1999 [Consultado 30 de julio 2023]. 93(8), 2502-2505. Disponible en: DOI: [10.1182/blood.v93.8.2502](https://doi.org/10.1182/blood.v93.8.2502)
 14. Ryan E, O'Keane C, Crowe J. Hemochromatosis in Ireland and HFE. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. [Internet]. 1998 [Consultado 13 de mayo 2023]. 24(4), 428-432. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1006/bcmd.1998.0211>
 15. De Marco F, Liguori R, Giardina M, D'Armiento M, Angelucci E, Lucariello A et al. High prevalence of non-HFE gene-associated haemochromatosis in patients from southern Italy. *Clinical chemistry and laboratory medicine, Clin Chem Lab Med*. [Internet]. 2004 [Consultado 13 de mayo 2023]. 42(1), 17-24 15. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.005>
 16. UK Haemochromatosis Consortium. A simple genetic test identifies 90% of UK patients with haemochromatosis. *Gut*. [Internet]. 1997 [Consultado 6 de mayo 2023]. 41(6), :841-4. Disponible en: DOI: [http://dx.doi.org/10.1136/gut.41.6.841](https://doi.org/10.1136/gut.41.6.841)

17. Eckerström C, Frändberg S, Lyxe L, Pardi C, Konar J. Evaluation of a screening program for iron overload and HFE mutations in 50,493 blood donors. *Annals of Hematology*. [Internet]. 2020 [Consultado 30 julio 2023]. 99, 2295-2301. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-020-04146-8>
18. Ribeiro TF, Rios JO, Domingos CRB. DIFFERENCES IN THE FREQUENCY OF POLYMORPHISMS IN THE HFE GENE (H63D AND C282Y) IN A POPULATION GROUP FROM NORTHWEST SÃO PAULO, BRAZIL. *Hematology*. [Internet]. 2022 [Consultado 24 de junio 2023]. *Transfusion and Cell Therapy*, 44, S2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.004>
19. Choi S, Min W, Chun S, Park H, Kim J, Park C, Chi H. Frequencies of C282Y and H63D mutations and transferrin saturation indices in the Korean population. *Clin Chem Lab Med*. [Internet]. 2002 [Consultado 22 de julio 2023]. 40(7), 689-92. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2002.118>
20. Larsen LE, Ellervik C, Appleyard M, Nordestgaard BG, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A. Prevalence of hemochromatosis-associated mutations in the hemochromatosis gene in the Danish population. *Ugeskrift for laeger*. [Internet]. 2002 [Consultado 30 julio 2023]. 164(39), 4545-4547. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/12380399>
21. Aranda N, Viteri FE, Fernández-Ballart J, Murphy M, Arija V. Frequency of the hemochromatosis gen (HFE) 282C→ Y, 63H→ D, and 65S→ C mutations in a general Mediterranean population from Tarragona, Spain. *Annals of hematology*. [Internet]. 2007 [Consultado 30 julio 2023]. 86(1), 17-21. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-006-0179-0>
22. Pärlist P, Mikelsaar A V, Tasa G, Beckman L. The frequency of C282Y and H63D mutations in Hemochromatosis gene in native Estonians. *European journal of epidemiology*. [Internet]. 2001 [Consultado 20 de mayo 2023]. 17(3), 213-216. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1017951314164>
23. Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D, Hutton, RD et al. HFE mutations, iron deficiency and overload in 10 500 blood donors. *British journal of haematology*. [Internet]. 2001 [Consultado 12 de mayo 2023]. 114(2), 474-484. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02949.x>
24. Elghawi LM, Mahanna, KH, Bashein, AM. Prevalence of H63D and C282Y mutations in hereditary hemochromatosis (HFE) gene in Tripoli region of Libya. *Libyan Journal of Medical Sciences*. [Internet]. 2021 [Consultado 24 de junio 2023]. 5(2), 49-55. Disponible en: https://journals.lww.com/ljms/Fulltext/2021/05020/Prevalence_of_H63D_and_C282Y_Mutations_in.3.aspx
25. Broderstad AR. Iron status and prevalence of hereditary haemochromatosis in a multiethnic population in northern Norway. *International Journal of Circumpolar Health*. [Internet]. 2008 [Consultado 24 de junio 2023]. 67(2-3), 288-230. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.3402/ijch.v67i2-3.18288>
26. Trifa A, Popp R, Militaru M, Farcas M, Crisan T, Gana I, et al. HFE Gen C282Y, H63D and S65C mutations frequency in the Transylvania Region, Romania. *J Gastrointestin Liver Dis*. [Internet]. 2012 [Consultado 24 de junio 2023]. 21(2), 177-180. Disponible en: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/41771820/HFE_gene_C282Y_H63D_and_S65C_mutations_f20160130-1816-3ng9c9-libre.pdf?1454159037=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DHFE_gene_C282Y_H63D_and_S65C_mutations_f.pdf&Expires=1693415616&Signature=T6mi0IJ-yOI6xsO7wSjIKJpT

29EwOF-8eJs6gJ2EijGDcoKpU3tjz4SqahrEbtPghz3WZjVluRNvA6gvDVMBg2ONyI9OqOHla7WJOVWKZ-pNVMCs

27. Sassi R, Hmida S, Kaabi H, Hajje A, Abid A, Abdelkefi S et al. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the haemochromatosis (HFE) gene in Tunisian population. In *Annales de genetique*. [Internet]. 2004 [Consultado 29 de abril]. 47(4), 325-330. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anngen.2004.05.001>
28. Cordero C. Frecuencia de las mutaciones C282Y y H63D en el gen HFE asociado a la hemocromatosis hereditaria en familiares y pacientes con hemocromatosis, cirrosis criptogénica y diabetes tipo I que acuden a los servicios del hospital San Juan de Dios, Costa Rica [Tesis de Maestría]. Universidad de Costa Rica, 2010 [Consultado 29 de abril]. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/2341/1/32443.pdf2023>. Disponible en:
29. Das SK, Patel VB, Basu R, Wang W, DesAulniers J, Kassiri Z, et al. Females are protected from iron overload cardiomyopathy independent of iron metabolism: key role of oxidative stress. *Journal of the American Heart Association*. [Internet]. 2017 [Consultado 24 de junio 2023]. 6(1), e003456. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003456>
30. Lee PL, Beutler E, Rao SV, Barton JC. Genetic abnormalities and juvenile hemochromatosis: mutations of the HJV gene encoding hemojuvelin. *Blood*. [Internet]. 2004 [Consultado 24 de junio 2023]. 103(12), 4669-4671. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-01-0072>
31. Matthes T, Aguilar P, Pizzi L, Darbellay R, Rubbia L, Giostra E, et al. Severe hemochromatosis in a Portuguese family associated with a new mutation in the 5' -UTR of the HAMP gene. *Blood*. [Internet]. 2004 [Consultado 24 de junio 2023]. 104 (7), 2181-3. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-01-0332>
32. Barton JC, Rivers CA, Niyongere S, Bohannon SB, Acton RT. Allele frequencies of hemojuvelin gene (HJV) I222N and G320V missense mutations in white and African American subjects from the general Alabama population. *BMC medical genetics*. [Internet]. 2004 [Consultado 20 de mayo 2023]. 5, 1-5. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-5-29>
33. Flores SR, Wang X, Ha J, Doguer C, Wang T, Collins JF. Characterization of a Hepcidin Knockout Rat, a Novel Model of Iron Overload. *The FASEB Journal*. [Internet]. 2017 [Consultado 24 de junio 2023]. 1; 31. Disponible en: https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.31.1_supplement.637.6
34. Peters TMA, Meulders AFM, Redert K, Cuijpers MLH, Rennings AJM, Janssen MCH et al. TFR2-related haemochromatosis in the Netherlands: a cause of arthralgia in young adulthood. *The Netherlands journal of medicine*. [Internet]. 2017 [Consultado 20 de mayo 2023]. 75(2), 56-64. Disponible en: <https://njmonline.nl/getpdf.php?id=1813>
35. Majore S, di Patti MC, Valiante M, Polticelli F, Cortese A, Di Bartolomeo S, et al. Characterization of three novel pathogenic SLC40A1 mutations and genotype/phenotype correlations in 7 Italian families with type 4 hereditary hemochromatosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. [Internet]. 2018 [Consultado 24 de junio 2023]. Feb 1;1864(2), 464-70. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.11.006>
36. Zhang W, Li Y, Xu A, Ouyang Q, Wu L, Zhou D et al. China Registry of Genetic/Metabolic Liver Diseases (CR-GMLD) Group. Identification of novel non-HFE mutations in Chinese patients with

- hereditary hemochromatosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. [Internet]. 2022 [Consultado 30 de julio 2023]. 17(1), 216. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-022-02349-y>
37. Zhan J, Li J, Wu Y, Wu P, Yu Z, Cui P, Liu C. Chromatin-Associated Protein Sugs2 Involved in mRNA Alternative Splicing During Mouse Spermatogenesis. *Frontiers in Veterinary Science*. [Internet]. 2021 [Consultado 24 de junio 2023]. 8, 754021. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.754021/full>
 38. 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*. [Internet]. 2011 [Consultado 29 de abril 2023]. Jul; 54(1), 328-43. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.24330>
 39. Mueller J, Raisi H, Rausch V, Simons D, Ziener C, Schlemmer H, et al. Comparison between room-temperature susceptometry and MRI with respect to the cell-specific detection of liver iron. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. [Internet]. 2018 [Consultado 24 de junio 2023]. 56(01), A2-21. Disponible en: DOI: [10.1055/s-0037-1612710](https://doi.org/10.1055/s-0037-1612710)
 40. Henninger B, Zoller H, Kannengiesser S, Zhong X, Jaschke W, Kremser C. 3D Multiecho Dixon for the Evaluation of Hepatic Iron and Fat in a Clinical Setting. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. [Internet]. 2017 [Consultado 24 de junio 2023], 1-8. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.25630>
 41. Weiskirchen R, Kim P, Weiskirchen S, Uerlings R, Kueppers A, Stellmacher F, et al. Quantification of hepatic liver iron overload with laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry (LA-ICP-MS). *Zeitschrift für Gastroenterologie*. [Internet]. 2019 [Consultado 24 de junio 2023]. 57(01), P1-50. Disponible en: DOI: [10.1055/s-0038-1677110](https://doi.org/10.1055/s-0038-1677110)
 42. Rombout-Sestrienkova E, Winkens B, Essers BA, Nieman FH, Noord PA, Janssen MC, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial. *Transfusion*. [Internet]. 2016 [Consultado 24 de junio 2023]. 56(1), 261-270. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.13328>
 43. Porter JB, Scrimgeour A, Martinez A, James L, Aleku M, Wilson R, et al. SLN124, a GalNAc conjugated 19-Mer double-stranded siRNA reduces iron and increases hepcidin levels of healthy volunteers in a phase 1 clinical study. *Blood*. [Internet]. 2021 [Consultado 24 de junio 2023]. 138, 2009. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121039689>
 44. Vadolas J, Ng G. Z, Kysenius K, Crouch P. J, Dames S, Eisermann, M, et al. SLN124, a GalNAc-siRNA targeting transmembrane serine protease 6, in combination with deferiprone therapy reduces ineffective erythropoiesis and hepatic iron-overload in a mouse model of β -thalassaemia. *British Journal of Haematology*. [Internet]. 2021 [Consultado 24 de junio 2023]. 194(1), 200-210. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bjh.17428>
 45. Park WR, Choi B, Kim YJ, Kim YH, Park MJ, Kim DI, et al. Melatonin regulates iron homeostasis by inducing hepcidin expression in hepatocytes. *International Journal of Molecular Sciences*. [Internet]. 2022 [Consultado 24 de junio 2023]. 23(7), 3593. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/7/3593>
 46. Wongjaikam S, Kumfu S, Khamseekeaw J, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Restoring the impaired cardiac calcium homeostasis and cardiac function in iron overload rats by the combined deferiprone

- and N-acetyl cysteine. *Scientific Reports*. [Internet]. 2017 [Consultado 24 de junio 2023]. 7, 1-11. Disponible en: DOI: 10.1038/srep44460
47. Lu Y, Hu J, Chen L, Li S, Yuan M, et al. Ferroptosis as an emerging therapeutic target in liver diseases. *Frontiers in Pharmacology*. [Internet]. 2023 [Consultado 30 de julio 2023]. 14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1196287/full>
48. Abbina S, Abbasi U, Gill A, Leitch H, Kizhakkedathu JN. Active transport nanochelators for the reduction of liver iron burden in iron overload. *Journal of Controlled Release*. [Internet]. 2022 [Consultado 24 de junio 2023]. 350, 857-869. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016836592200579X>
49. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol*. [Internet]. 2019 [Consultado 24 de junio 2023]. Dec;114(12),1927. Disponible en: DOI: 10.14309/ajg.0000000000000315