



# **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”**

## **TITULO**

“Hepatopatías por Alteración en el metabolismo del hierro,  
hemocromatosis contra hemosiderosis”

## **T E S I S   D E   P O S G R A D O**

**PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA**

## **PRESENTA**

**Dr. Héctor Hugo Barragán Córdova**

## **TUTOR**

**Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila**

México D.F. a 1 de Agosto de 2012.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



# Universidad Nacional Autónoma de México



## Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

### TITULO

“Hepatopatías por Alteración en el metabolismo del hierro,  
hemocromatosis contra hemosiderosis”

### T E S I S

Para obtener el título de Especialista en Gastroenterología

Presenta

Dr. Héctor Hugo Barragán Córdova

**Dr. Luis F. Uscanga Domínguez**  
Director de Enseñanza

**Dr. Miguel A. Valdovinos Díaz**  
Profesor Titular del curso de  
Gastroenterología

**Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila**  
Asesor de Tesis

## **Dedicatoria**

**A mis padres** por el apoyo incondicional en todo momento que hicieron posible que alcance mis metas personales y profesionales.

**Al Dr. Ignacio García Juárez** por la enseñanza de los métodos de aprendizaje, su apoyo académico y su amistad.

**Al Dr. Francisco Sánchez Ávila, Dr. Aldo Torre Delgadillo** y a todos los maestros que hicieron posible que esta tesis se pudiera realizar.

## INDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	.....	<b>5</b>
1.- Metabolismo del Hierro	.....	<b>5</b>
2.- Generalidades de Hemocromatosis	.....	<b>7</b>
3.- Diagnóstico	.....	<b>8</b>
4.- Tratamiento	.....	<b>8</b>
5.- Hemosiderosis	.....	<b>10</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	.....	<b>12</b>
<b>OBJETIVOS</b>	.....	<b>12</b>
<b>PACIENTES Y METODOS</b>	.....	<b>12</b>
-Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	.....	<b>15</b>
-Análisis estadístico	.....	<b>15</b>
<b>RESULTADOS</b>	.....	<b>16</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	.....	<b>17</b>
<b>CONCLUSIÓN</b>	.....	<b>18</b>
<b>REFERENCIAS</b>	.....	<b>19</b>
<b>TABLAS Y FIGURAS</b>	.....	<b>21</b>

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos por sobrecarga de hierro suelen ser insidiosos, progresivos e irreversibles causando daño al órgano blanco antes del desarrollo de síntomas. Con un alto índice de sospecha y un diagnóstico oportuno, las consecuencias de la toxicidad por hierro pueden ser atenuadas o evitadas. Algunos trastornos que cursan con sobrecarga de hierro son muy comunes (por ejemplo, hemocromatosis hereditaria y  $\beta$ -talasemia), mientras que otros son extremadamente raros.

### METABOLISMO NORMAL DE HIERRO

Los cuatro tipos principales de células que determinan el contenido de hierro del cuerpo y la distribución del mismo son los enterocitos duodenales (que afectan a la absorción del hierro en la dieta), los precursores eritroides (afectan la utilización del hierro), los macrófagos reticuloendoteliales (se encargan del almacenaje y reciclaje de hierro) y hepatocitos (almacenaje del hierro y la regulación endocrina)[1].

#### Eritrocitos Duodenales

Para que se mantenga una homeostásis, se requiere que se absorban sólo de 1 a 3 mg de hierro por día para compensar las pérdidas de células descamadas. Debido a que no hay medios fisiológicamente regulados para excretar hierro, su absorción en la dieta está estrictamente controlada. El hierro que se ingiere en la dieta es absorbido principalmente por los enterocitos duodenales. Después éste es reducido en la membrana apical y se introduce en la célula a través del transportador de metales divalentes-1 (DMT1). Gran parte del hierro de cualquier fuente se almacena en forma de ferritina y se pierde en el esfacelo de los enterocitos senescentes. La transferencia de hierro desde los enterocitos al plasma se produce a través del transportador basolateral ferroportina[1].

La regulación de cada etapa (reducción, absorción, almacenamiento y transferencia) está mediada por señales reguladas por la tensión de oxígeno en los enterocitos, los niveles intracelulares de hierro, y las necesidades sistémicas de hierro[2].

#### Hepcidina

La regulación sistémica de la absorción de hierro es mediada por la hormona hepcidina. La hepcidina se une al exportador hierro ferroportina e induce su degradación, disminuyendo así la transferencia de hierro de los enterocitos a la circulación. La producción de hepcidina hepatocelular está regulada por la inflamación, el estado del hierro, la actividad eritropoyética (disminuye cuando hay eritropoyesis como en hemólisis o flebotomías), y la tensión de oxígeno[1].

La hepcidina pertenece a los reactantes de fase aguda tipo II que media la ferropenia asociada a infección e inflamación.

La señal inflamatoria y la regulación de la expresión de hepcidina es en gran parte regulada por la interleucina-6[3].

### Gen HFE

El gen HFE codifica una proteína de membrana similar al complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, sin propiedades de transporte de hierro. La pérdida de HFE atenua indirectamente la función de la hepcidina, y todas las funciones regulatorias que esta conlleva.[1]

### Hierro circulante

El hierro liberado de los enterocitos y macrófagos se une a los sitios libres de la transferrina (proteína plasmática transportadora). Debido a que la capacidad de unión de transferrina normalmente supera las concentraciones plasmáticas de hierro (saturación normal de transferrina 30%), el hierro unido a la transferrina es la única fuente fisiológica que disponen la mayoría de las células (excepto los macrófagos del sistema retículoendotelial). Las células regulan el ingreso de hierro unido a la transferrina mediante la alteración de la expresión de la superficie del receptor de transferrina 1 (TfR1). Cuando la transferrina se encuentra altamente saturada, el hierro adicional que es liberado a la circulación se une a compuestos de bajo peso molecular (como citratos)[4]. Este hierro no unido a la transferrina (NTBI) es fácilmente absorbido por ciertos tipos de células, incluyendo hepatocitos y cardiomiocitos. La absorción excesiva de hierro NTBI contribuye a la lesión celular por medio de la oxidación del mismo[5].

### Macrófagos del sistema retículoendotelial

Las células reticuloendoteliales sirven como el depósito de hierro más importante que es regulado por hepcidina. Normalmente, estas células liberan aproximadamente 25 mg de hierro cada día. Las células reticuloendoteliales representan el compartimiento de hierro más dinámico, recambiándose aproximadamente 10 veces por día. Éstas células obtienen la mayor parte de su hierro de la fagocitosis de los eritrocitos senescentes. Después de la liberación del grupo hem, el hierro puede ser almacenado como ferritina o exportado a la circulación[1].

### Hepatocitos

Similar a las células reticuloendoteliales, los hepatocitos son un importante sitio de almacenamiento de hierro en forma de ferritina. El hierro no unido a transferrina, contribuye a la carga de éste elemento en los hepatocitos cuando la saturación de transferrina es elevada. Además los hepatocitos desempeñan un papel central en la homeostasis del hierro mediante la producción de hepcidina que funciona como la "hormona de la ferropenia" por regular a la baja la liberación de hierro hacia la circulación mediada por ferroportina[1].

La mayoría de los trastornos por sobrecarga de hierro reflejan una disfunción en la regulación del estado del hierro o de la señal eritroide, dando lugar a la expresión insuficiente de hepcidina para mantener la homeostasis normal. Si el resultado de estas alteraciones es una mayor absorción de hierro dietético y mayor liberación del mismo a la circulación por los macrófagos reticuloendoteliales, fácilmente se puede exceder la capacidad de unión de la transferrina circulante, y el hierro libre no unido a transferrina (NTBI) aparecerá en la circulación. Dañando por estrés oxidativo a los tipos de células

susceptibles, como los hepatocitos, cardiomiocitos y las células de los islotes pancreáticos.

## **HEMOCROMATOSIS**

### **GENERALIDADES**

La hemocromatosis hereditaria consiste en un defecto caracterizado por la absorción de hierro excesiva por parte del enterocito y un desvalance en el metabolismo de este elemento por parte de los macrófagos, lo que conduce a una acumulación anormal de hierro en el parénquima de diversos tejidos (hígado, corazón, articulaciones, páncreas y otros órganos endocrinos). Es un de los trastornos más comunes de herencia autosómica recesiva [6]

Se han descrito cuatro tipos de hemocromatosis. Genéticamente se ha asociado a dos mutaciones del gen HFE, localizado en el cromosoma 6 y descrito por primera vez en 1996[7].

La mutación más frecuente se debe a una sustitución de tirosina por cisteína en la posición 282 de la proteína HFE (C282Y) y se manifiesta como un involúcro orgánico sintomático que puede ir desde fatiga, dolor articular y una leve alteración en las pruebas de funcionamiento hepático (PFH), hasta cirrosis y hepatocarcinoma con manifestaciones endócrinas como hipogonadismo hipogonadotrófico, diabetes e hipotirodismo, o con manifestaciones cardíacas como arritmias o falla cardíaca, o como una artropatía destructiva. [7]

La segunda mutación descrita del gen HFE se debe a un remplazo de ácido aspártico por histidina en la posición 63 (H63D) que parece tener efectos clínicos limitados[8], aunque el 1 a 2% de la población que son heterocigotos para H63D y C282Y pueden tener manifestaciones cónicas de hemocromatosis[9].

Ademas existen otras variantes genéticas relacionadas al receptor de transferrina 2 (TfR2) que parecen cursar con un depósito relativamente lento de hierro, principalmente en el hígado. A diferencia de la forma juvenil que consiste en un defecto del gen HAMP, encargado de la producción de hepcidina. Los pacientes con ésta rara forma hereditaria de hemocromatosis juvenil, padecen un deterioro mucho más rápido de los órganos afectados, y no es infrecuente que fallezcan por falla cardíaca antes de los 30 años de edad [7].



## Tipos de Hemocromatosis:

Características	Tipo	Gen (cromosoma)	Producto del gen	Tipo de herencia	Potencial de daño al órgano	Edad de síntomas (década)
<b>HFE- Hereditaria</b>	I	HFE 6p21.3	HFE	Atosómica recesiva	Variable	4ta - 5ta
<b>Juvenil</b>	IIA	HJV 1q21	Hemojuvelina	Atosómica recesiva	Alto	2da - 3ra
	IIB	HAMP 19q13.1	Hepcidina	Atosómica recesiva	Alto	2da - 3ra
<b>Relacionada a TfR2</b>	III	TfR2 7q22	Receptor de transferrina 2	Atosómica recesiva	Variable	4ta - 5ta
<b>Relacionada a Ferroportina</b>	IV	SCL40A1 2q32	Ferroportina	Atosómica dominante	Bajo	4ta -5ta

## DIAGNÓSTICO

Pruebas serológicas para sobrecarga de hierro.

El abordaje inicial para los pacientes con sospecha de sobrecarga de hierro, debe incluir marcadores séricos que evalúen la saturación de transferrina (ST), ferritina sérica y la capacidad de fijación de hierro no saturado. La determinación de transferrina se considera la prueba de detección inicial y un valor anormalmente alto, debe de confirmarse con una segunda prueba[10]. Esta prueba puede realizarse en cualquier momento del día, no requiere ayuno[11]. Una saturación de transferrina >45% identifica del 97.9 al 100 % de los homocigotos para C282Y[10].

Una pequeña proporción de pacientes con hemocromatosis hereditaria, especialmente los más jóvenes en una etapa temprana de la enfermedad puede tener ST <45%, lo que exige un seguimiento cercano[12].

La ferritina es un excelente predictor de fibrosis avanzada y cirrosis, pero carece de especificidad como prueba de detección cuando se utiliza sola.

La hiperferritinaemia puede estar presente en una serie de otras condiciones incluyendo la hígado graso no alcohólico (NAFLD), en virus de hepatitis C (VHC), en ciertas neoplasias enfermedad hepática alcohólica entre otras[13].

Independientemente de la edad y el género, una ferritina sérica > 1000 mcg/l se asocia con un mayor riesgo de cirrosis. En los pacientes homocigotos para C282Y, la triada de una ferritina > 1,000 mcg/l, nivel elevado de transaminasas y trombocitopenia predice cirrosis en más del 80% de los pacientes[14].

Por otro lado, una ferritina menor de 200 mcg / L en mujeres premenopáusicas ó 300 mcg / L en hombres y mujeres posmenopáusicas, en combinación con una saturación de transferrina <45%, tiene un valor predictivo negativo del 97% para exclusión de la sobrecarga de hierro[10].

Sin embargo, puede existir sobrecarga de hierro con un nivel elevado de ferritina y transferrina normal, sobre todo en pacientes no-HFE[15]. Por lo tanto, una elevación significativa de ferritina sin ninguna explicación evidente, sobre todo si es mayor de 1,000 mcg / L, puede requerir una biopsia hepática para determinar si existe sobrecarga de hierro.

Como prueba de tamizaje poblacional, la capacidad de fijación de hierro no saturado es igual o ligeramente superior que la saturación de transferrina y puede ser usada como una prueba alternativa para la detección de hemocromatosis hereditaria y con menor costo[15].

## **TRATAMIENTO**

El inicio con terapia de flebotomía antes del desarrollo de cirrosis y/o diabetes reduce significativamente la morbilidad y la mortalidad de la hemocromatosis hereditaria, por lo tanto, la identificación temprana y el tratamiento preventivo de las personas en situación de riesgo se recomienda generalmente.[16] Esto incluye el tratamiento de los individuos asintomáticos homocigotos para el gen mutante HFE con marcadores de sobrecarga de hierro o evidencia de aumento de los niveles de hierro hepático. En los pacientes sintomáticos, el tratamiento también está recomendado para reducir la progresión de la lesión orgánica. Ciertas características clínicas son propensas a ser mejoradas con las flebotomías (malestar general, fatiga, dolor de pigmentación de la piel, requerimientos de insulina en los diabéticos y dolor abdominal), mientras que otras características o son menos sensibles a la eliminación del hierro o no responde en absoluto[16]:

Las que mejoran son:

Normalización de los depósitos de hierro del tejido

Mejora de la supervivencia si el diagnóstico y tratamiento se establecen antes de del desarrollo de cirrosis y diabetes

Mejora el sentido de bienestar y nivel de energía

Mejora la función cardíaca

Mejor control de la diabetes

Reducción del dolor abdominal

Reducción de la pigmentación de la piel

Normalización de las enzimas hepáticas

Reversión de la fibrosis hepática (en aproximadamente 30% de los casos)

Eliminación del riesgo de hepatocarcinoma relacionado a hemocromatosis si la remoción de hierro se logra antes del desarrollo de cirrosis

Reduce la hipertensión portal en pacientes con cirrosis

Los que no mejoran:

No revierte la cirrosis establecida

No hay mejoría (o es mínima) en la artropatía

No revierte la atrofia testicular

## **FLEBOTOMÍA**

Flebotomía sigue siendo el pilar del tratamiento de la hemocromatosis hereditaria. Una unidad de sangre contiene aproximadamente 200-250 mg de hierro, dependiendo de la concentración de hemoglobina, y se debe extraer una o dos veces por semana. En los pacientes reservas de hierro totales > 30 g, pueden requerir hasta 2-3 años para reducir adecuadamente los depósitos de hierro. Cada flebotomía debe estar precedida por la medición del hematocrito o hemoglobina a fin de evitar la reducción del hematocrito / hemoglobina a <80% del valor inicial[16].

La transferrina por lo general continúa elevada hasta que los depósitos de hierro se agotan, mientras que la ferritina, que inicialmente puede fluctuar, con el tiempo empieza a caer progresivamente con la movilización de hierro y es un reflejo del agotamiento de las reservas de hierro. La medición de ferritina debe realizarse después de cada 10-12 flebotomías (aproximadamente 3 meses) en las etapas iniciales del tratamiento. El objetivo es un valor ferritina sérica entre 50 y 100 ug / L. La terapia con flebotomía se puede detener en el momento en que las reservas de hierro se han agotado, y el paciente debe ser evaluado de manera individual para ver si requiere flebotomías de mantenimiento. Ya que por razones no claras, no en todos los pacientes se reaccumula hierro. Algunos pacientes (ya sean hombres o mujeres) requieren flebotomía de mantenimiento mensual, mientras que otros puede que sólo necesiten 1-2 unidades de sangre extraída al año. La sangre extraída de estos pacientes puede ser utilizada en los bancos de sangre como cualquier otra donación[16].

## **RECOMENDACIONES DIETÉTICAS**

En general, no se requieren ajustes en la dieta, ya que la cantidad de hierro absorbido que puede modificarse con la dieta baja en hierro es pequeña (2-4 mg / día) comparada con las cantidades extraídas con la flebotomía (250 mg / semana)[16].

Por otro lado se recomienda evitar mariscos crudos ya que se han descrito infecciones por vibrio vulnificus en pacientes con hemocromatosis[17].

## **OTROS TRATAMIENTOS**

Quelantes de hierro orales

A pesar de su eficacia potencial, actualmente el quelante de hierro oral deferroxamina, ya no se recomienda para la sobrecarga de hierro genética debido a su riesgo, raro pero impredecible de agranulocitosis[6].

Otros tratamientos experimentales

Se ha sugerido que la administración de los inhibidores de la bomba de protones en pacientes con hemocromatosis pueden inhibir la absorción del hierro no-hem de los alimentos en la dieta habitual. Durante tratamiento a largo plazo de pacientes con hemocromatosis se observó que los inhibidores de la bomba de protones reducen la necesidad de flebotomía de mantenimiento[18].

Además los bloqueadores de los canales de calcio puede revertir la sobrecarga de hierro a través del transportador de metales divalentes[19].

## **SOBRECARGA DE HIERRO SECUNDARIA (HEMOSIDEROSIS HEPÁTICA)**

Trastornos hematológicos

Los trastornos eritroides asociados con eritropoyesis ineficaz pueden manifestar un fenotipo similar a la hemocromatosis. Existen cuatro grandes grupos de trastornos hematológicos puede causar sobrecarga de hierro: 1) Los síndromes de talasemia (talasemia mayor e intermedia), 2) anemias sideroblásticas, tanto adquiridas y congénitas 3) Anemias congénitas diseritropoyéticas que incluyen la deficiencia de

piruvato quinasa, anemia perniciosa crónica hereditaria, anemia de células falciformes y la esferocitosis 4) Síndromes mielodisplásicos. Los síndromes de talasemia representan las causas más comunes de la eritropoyesis ineficaz y sobrecarga de hierro secundaria[10]. Las personas con trastornos hematológicos, especialmente aquellos con talasemia y síndrome mielodisplásico, con el tiempo se vuelven dependientes de transfusiones. Un paquete globular contiene entre 200 mg y 250 mg de hierro elemental. Por lo tanto, se puede desarrollar sobrecarga de hierro significativa con el tiempo secundaria a transfusiones múltiples.

Además de la sobrecarga de hierro por transfusiones, existen otros mecanismos que pueden estar involucrados en la patogénesis de la sobrecarga de hierro secundaria como la regulación a la baja de la hepcidina. Las líneas celulares de hepatocitos expuestos a la hipoxia demuestran una baja regulación en la producción de hepcidina[20]. Además, la forma soluble de hemojuvelina (sHJV) al competir con la forma de la membrana de hemojuvelina (mHJV) puede suprimir la señalización de BMP (proteína del hueso morfogenética, la cual es un receptor de la hepcidina) lo que resulta en regulación a la baja de la hepcidina[21]. Por lo tanto, cualquier estímulo que resulta en aumento de sHJV, incluyendo la deficiencia de hierro y la hipoxia, puede conducir a la disminución de la expresión de hepcidina. La hipoxia tisular también aumenta la expresión de eritropoyetina (EPO), que también directamente regula hacia la baja la expresión de hepcidina in vitro[22]. Por último, dos moléculas (GDF15 y TWSG1) han sido identificadas que pueden servir como 'señales' para la regulación del hierro. En el suero de los pacientes con beta talasemia y otras anemias congénitas se encontraron que contienen niveles elevados de GDF15 que, en virtud de su efecto inhibidor de la hepcidina, pueden contribuir a la sobrecarga de hierro en estos individuos[23].

A diferencia de hemocromatosis primaria, estas condiciones son comúnmente asociadas con anemia y la acumulación de hierro es predominantemente en el hígado de los macrófagos. A causa de la anemia asociada, estos pacientes no toleran flebotomías y la terapia de quelación puede ser necesaria para evitar secuelas a largo plazo [10].

## JUSTIFICACIÓN

La historia natural de la hemocromatosis hereditaria ha sido descrita en estudios realizados en población caucásica de Estados Unidos y Europa principalmente. Se sabe que el comportamiento de la enfermedad no tratada tiende por un lado al daño hepatocelular, conduciendo a cirrosis por sobrecarga de hierro y sus complicaciones, y por otro lado también afecta órganos extrahepáticos (articulaciones, corazón y endocrinopatías). Hasta la fecha no existe un estudio en población mexicana que describa el comportamiento de ésta entidad. Y de acuerdo al conocimiento de los investigadores, tampoco existe un estudio que compare el comportamiento y la sobrevida en pacientes con sobrecarga de hierro con hemocromatosis hereditaria contra sobrecarga secundaria (hemosiderosis).

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es el principal centro de referencia a nivel nacional, donde se ha concentrado un número significativo de este tipo de pacientes. Por ello se decidió realizar un estudio analítico de corte longitudinal retrospectivo, para determinar las principales manifestaciones y complicaciones en población mexicana y comparar las características de estas dos distintas enfermedades hepáticas caracterizadas por sobrecarga de hierro

## OBJETIVOS

El objetivo general de éste trabajo es comparar la prevalencia de daño hepático entre hemocromatosis hereditaria y hemosiderosis, las complicaciones asociadas a la cirrosis por sobrecarga de hierro de cada una de éstas enfermedades y su mortalidad.

Determinar el comportamiento clínico, la prevalencia de complicaciones hepáticas y extrahepáticas y la mortalidad causada por sobrecarga de hierro en dos enfermedades genéticamente diferentes con una fisiopatología común.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar los factores asociados con el desarrollo de cirrosis de acuerdo al tipo de enfermedad de sobrecarga de hierro; hemocromatosis contra hemosiderosis.

Establecer diferencias en la presentación de complicaciones asociadas a la cirrosis (encefalopatía, ascitis, varices esofágicas).

Determinar las complicaciones extrahepáticas más frecuentes relacionadas con hemocromatosis o con hemosiderosis.

## PACIENTES Y METODOS

**Diseño:** Es un estudio analítico de corte longitudinal. Los pacientes fueron extraídos de la base de datos del Departamento de Archivo Clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) Se recolectaron todos los pacientes registrados con los diagnósticos de hemocromatosis, hemosiderosis y cirrosis por sobrecarga de hierro desde enero de 1994 hasta mayo de 2012.

Se incluyeron a los pacientes que cumplieran con el diagnóstico establecido de hemocromatosis mediante pruebas genéticas (determinación de la mutación C282Y y H63D del gen HFE), hallazgos de imagen por resonancia magnética de hígado (RMN), y perfil de hierro compatible con sobrecarga de acuerdo a las guías de la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) de 2011[16]:

Determinación de ferritina sérica mayor a 200mcg/L en hombres

Ferritina sérica > 100mcg/L en mujeres

Saturación de transferrina superior a 45%

También se incluyeron a los pacientes que a los que se les diagnosticó hemocromatosis mediante biopsia hepática percutánea, quirúrgica o transyugular, en quienes se excluyeron causas secundarias de sobrecarga de hierro como politransfusiones, esteatohepatitis, hepatitis virales .

Como controles fueron seleccionados los pacientes que tuvieran acumulación de hierro secundaria a politransfusiones por alguno de los tipos de anemia hemolítica:

- a. Síndromes de Talasemia (mayor e intermedia)
- b. Anemia sideroblástica congénita y adquirida
- c. Anemias de células falciformes
- d. Síndromes mielodisplásicos
- e. Otras (deficiencia de piruvatocinasa, esferocitosis hereditaria y anemia perniciosa crónica)

Se determinó el diagnóstico y se clasificaron a los pacientes en uno u otro grupo mediante biopsia hepática, niveles de ferritina y con análisis de mutación genética negativa (HFE y no HFE).

Se incluyeron a todos los pacientes existentes en la base de datos, se evaluaron las complicaciones hepáticas (cirrosis, hipertensión portal, ascitis, encefalopatía) y de las complicaciones extrahepáticas como diabetes mellitus, hipogonadismo, artropatía y manifestaciones cardíacas determinadas por ecocardiograma.

Para determinar la mortalidad se evaluó en forma prospectiva a todos los pacientes y al final se tomaron como muertos a todos aquellos que se documentó en el expediente mediante nota o certificado de defunción. A los pacientes que dejaron de acudir se les contactó vía telefónica para determinar el estado actual de su enfermedad.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES:**

**HEMOCROMATOSIS:** Se definió hemocromatosis a los pacientes que tuvieran un perfil de hierro compatible con sobrecarga. Es decir ferritina >200mcg/L en hombres o >150 mcg/L en mujeres, una saturación de transferrina superior al 45%, confirmado en por lo menos dos muestras y mutación confirmatoria del gen HFE C282Y y H63D

**HEMOSIDEROSIS HEPÁTICA** Se definió hemosiderosis a los pacientes que tuvieran un perfil de hierro compatible con sobrecarga. Es decir ferritina >200mcg/L en hombres o 150 mcg/L en mujeres, una saturación de transferrina superior al 45%, confirmado en al menos dos muestras, antecedente de algún tipo de anemia descrito en la sección de métodos, antecedente de transfusiones múltiples y evidencia de acumulación de hierro en hígado demostrado por biopsia hepática o resonancia magnética. Mutación del gen HFE negativa.

**CIRROSIS** Se definió como estado de fibrosis hepática avanzada con hallazgos típicos histopatológicos confirmados por biopsia hepática percutánea o transyugular, estas

características consisten en distorsión de la arquitectura del parénquima hepático con formación de nódulos de regeneración y puentes de fibrosis entre los espacios porta. Los pacientes que no tuvieron biopsia, se catalogo como cirróticos a aquellos con una imagen compatible con daño hepatocelular crónico: bordes hepáticos irregulares, nodularidad del parénquima, hipertrofia del lóbulo caudado, disminución del tamaño y masa hepatocelular con complicaciones características de cirrosis: hipertensión portal (várices esofágicas o gástricas confirmadas por endoscopia, ascitis) o encefalopatía hepática.

**DIABETES MELLITUS** El diagnóstico de la diabetes mellitus se estableció en el paciente que presenta con síntomas clásicos de hiperglucemia (polidipsia, poliuria, pérdida de peso, visión borrosa, polifagia) con un valor de glucosa en sangre aleatoria de 200 mg / dl (11,1 mmol / L) o superior, conformado en al menos dos ocasiones.

Otros criterios de diagnóstico son los desarrollos en base a la asociación observada entre los niveles de glucosa y el riesgo de desarrollar retinopatía es decir valores de glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg / dl (7,0 mmol / L). O una curva de tolerancia oral a la glucosa con un valor de glucosa a las dos horas  $\geq 200$  mg / dl (11,1 mmol / L), y finalmente valores de Hemoglobina glucosilada A1C  $\geq 6,5\%$ [24, 25]

**HIPOGONADISMO:** Hipogonadismo hombres se refiere a una disminución en una o ambas de las dos funciones principales de los testículos: la producción de esperma o la producción de testosterona. Estas anomalías pueden deberse a la enfermedad de los testículos (hipogonadismo primario) o enfermedad de la hipófisis o el hipotálamo (hipogonadismo secundario). La distinción entre estos trastornos, se clasificó por un endocrinólogo mediante la medición de las concentraciones séricas de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH):

El paciente fue catalogado como hipogonadismo primario si la concentración de testosterona sérica y / o el recuento de esperma estuvieron por debajo de lo normal y la LH en suero y / o las concentraciones de FSH por encima de lo normal.

El paciente tiene hipogonadismo secundario si la concentración de testosterona sérica y / o el recuento de espermatozoides es inferior a la normal y el suero de LH y / o las concentraciones de FSH son normales o reducidas.

**CARDIOPATÍA ASOCIADA A SOBRECARGA DE HIERRO** Se definió cardiopatía en los pacientes que tuvieron evidencia por estudios de imagen y cambios electrocardiográficos de cardiomiopatía dilatada caracterizada por el desarrollo de insuficiencia cardíaca y trastornos de la conducción, tales como el síndrome del seno enfermo, debido al depósito excesivo de hierro en el miocardio.

La afectación cardíaca en la hemocromatosis, pueden diagnosticarse frecuentemente sobre la base de la historia, examen clínico, pruebas de laboratorio y de imagenología no invasiva. La sobrecarga de hierro en el miocardio fue detectada por resonancia magnética cardiovascular.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se revisaron todos los expedientes del archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se incluyeron pacientes de uno y otro género que tuvieran 18 a 75 años de edad y en el expediente tuvieran los diagnósticos de cirrosis hepática por sobrecarga de hierro, hemocromatosis o hemosiderosis.

Igualmente se incluyeron pacientes con diagnóstico de hemosiderosis hepática secundaria transfusiones múltiples por alguna de las causas que se detallan en la sección de pacientes y métodos y con evidencia de sobrecarga de hierro y afección hepática demostrada ya sea por resonancia magnética o biopsia.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyeron a todos los pacientes con los siguientes diagnósticos:

- Cirrosis hepática que no cumpliera los criterios de inclusión.
- Enfermedades del Tejido Conectivo Asociado.
- Enfermedad Inflamatoria intestinal.
- Enfermedades Autoinmunes.
- Pacientes en los que no se confirmaron los diagnósticos antes mencionados
- Pacientes que no pudieran clasificarse en alguno de los dos grupos por padecer ambas enfermedades (por ejemplo hemocromatosis con comorbilidades que requiera transfusiones múltiples)
- Porfiria cutánea tarda

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Se eliminaron a los pacientes que tuvieran datos incompletos en su expediente que hicieran imposible clasificarlos en uno u otro grupo

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se establecieron medidas de tendencia central y de dispersión según el comportamiento estadístico de la variable. Para determinar normalidad en las variables continuas se realizó la prueba de Kolmogorov Smirnov Z.

Se realizaron tablas de contingencia y se realizó una prueba de  $X^2$  o exacta de Fisher como prueba no paramétrica. Para evaluar variables numéricas se realizó una prueba de t-student o U de Mann Whitney según lo conveniente.

Se estableció un análisis de sobrevida para comparar ambas enfermedades y se utilizó curvas de Kaplan-Meier y prueba estadísticas utilizando Log Rank.

Se consideró significancia estadística cuando el valor de p fue igual o menor 0.05. El programa utilizado fue SPSS versión 17.



## RESULTADOS

Se revisaron un total de 193 expedientes de la base de datos de Archivo Clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. De estos calificaron para el estudio 50 pacientes que contaban con datos completos para su análisis.

Se encontraron 35 pacientes con hemocromatosis y 15 pacientes con hemosiderosis (Tabla 1).

Del grupo de hemocromatosis, la mayoría fueron mujeres (22) contra 13 hombres, con una edad promedio de 50.5 años (Figura 1).

Del grupo de hemosiderosis no hubo diferencia estadísticamente significativa en sexo, siete mujeres y ocho hombres.

Al comparar ambos grupos los pacientes a quienes se les diagnosticó hemocromatosis tuvieron una edad significativamente mayor 50.5 años contra 36.2 años  $p=0.007$  (Tabla 1).

Como es esperado por la hemólisis, la hemoglobina y el hematocrito fueron menores para el grupo de pacientes con hemosiderosis (Figura 2). En ambos grupos se encontraron enzimas hepáticas discretamente por encima del límite superior sin ser estadísticamente distintas entre uno u otro grupo (Figura 3 y Tabla 1)

Así mismo, los pacientes con hemocromatosis, tuvieron significativamente mayor hiperpigmentación (RR 0.18 IC 95% 0.045 - 0.785) (Figura 4), afección cardíaca (Figura 5) e hipogonadismo (RR 0.634 IC 95% 0.5 - 0.8) (Figura 6) que los que padecían hemocromatosis.

No hubo diferencia en cuanto a diabetes ( $p=0.256$ ), artropatía ( $p = 0.337$ ) o hepatomegalia. Tampoco encontramos diferencia en cuanto al desarrollo de cirrosis ( $p=0.177$ ), complicaciones de la misma como sangrado ( $p=0.136$ ), hipertensión portal ( $p=0.118$ ), sangrado variceal ( $p=0.155$ ), ascitis ( $p=0.229$ ). Ni en mortalidad  $p=0$ . con un sobrevida promedio de 9.25 años para hemocromatosis contra 9 años para hemosiderosis después del diagnóstico, con un seguimiento promedio de 9.1 años (Figura 7). Tampoco se encontró diferencia significativa en causa de muerte analizada por complicaciones de cirrosis o falla cardíaca.

En cuanto a las mutaciones para hemocromatosis no hubo diferencia entre C282Y ( $n=5$ ) H63D ( $n=5$ ) o heterocigoto para C282Y- H63D ( $n=4$ )

La mediana para hierro sérico, saturación, capacidad de fijación y ferritina fueron de 163.5mg/dl, 74.1%, 245 y 1638 mcg/L respectivamente para hemocromatosis.

Para hemosiderosis, las medianas fueron 195.8mg/dl para hierro sérico (Figura 8), 84.3% para saturación (Figura 9), 235 para capacidad de fijación (Figura 10) y 2607mcg/L para ferritina (Figura 11 y Tabla 2).

En cuanto al tratamiento la mayoría de los pacientes con hemocromatosis fueron tratados con flebotomía 19 vs 2 del grupo de hemosiderosis ( $p= 0.016$  OR 7.9 IC 95% 1.47 - 42.5) y 3 de cada grupo recibieron deferroxamina.

## DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo, encontramos diferencia significativa en las manifestaciones clínicas de dos enfermedades distintas que causan sobrecarga de hierro.

Por un lado los pacientes con sobrecarga de hierro debida a hemocromatosis, padecen significativamente más cardiopatía, hipogonadismo e hiperpigmentación y cirrosis que aquellos con sobrecarga de hierro debida a otros mecanismos como hemólisis, alteración en la regulación de la hepcidina y múltiples transfusiones.

No encontramos diferencia en la mortalidad de uno u otro padecimiento, sin embargo el curso de la hemocromatosis suele ser más prolongado, con una mayor tendencia a la acumulación lenta de hierro y por lo tanto esto puede explicar que existe una mayor tendencia al desarrollo de las manifestaciones clínicas características de la hemocromatosis.

Por otro lado, es posible que los pacientes con hemosiderosis fallezcan antes debido a complicaciones asociadas a la enfermedad hematológica y por esto no alcanzan a desarrollar un daño a órgano blanco tan manifiesto. No encontramos un diferencia significativa en la mortalidad, esto pudo ser debido a que nuestra población con hemocromatosis hereditaria, contaba en su mayoría con un diagnóstico tardío y daño orgánico avanzado-

Una de las principales limitantes del estudio fue la mayoría de pacientes con hemocromatosis fueron diagnosticados cuando de presentaron alguna complicación asociada a la enfermedad y no como parte de un programa de escrutinio, por lo que la población estudiada llevaba un largo tiempo sin recibir ninguna clase de tratamiento correctivo y esto impidió hacer una comparación entre ambas enfermedades con un tratamiento apropiado. Se ha descrito que después del diagnóstico de sobrecarga de hierro por hemocromatosis, sin tratamiento, la sobrevida promedio es de dos años generalmente esto era debido a infecciones y diabetes [26]. Nuestra población tuvo una sobrevida promedio de 12.9 años y esto es explicado porque a pesar de que contaban con algún grado de daño hepático, al recibir un tratamiento con flebotomías, se atenuaron los efectos deletéreos de la sobrecarga de hierro[16].

La incidencia de sobrecarga de hierro en población mexicana parece ser elevada, ya que en un estudio realizado en la Ciudad de México, con 1757 individuos donadores de sangre se encontró perfil de hierro con sobrecarga en el 12% de los hombres y el 4.8% de las mujeres[27] aunque en este estudio no se documentó la incidencia de hemocromatosis, se menciona que las pruebas genéticas se corrieron y esto podría dar lugar a la elaboración un estudio de mayor peso epidemiológico de la historia natural de la hemocromatosis hereditaria en México.

## CONCLUSION

Una vez que se establece el daño a órgano blanco por sobrecarga de hierro, las complicaciones y la mortalidad son semejantes para hemocromatosis y hemosiderosis. Los pacientes con hemocromatosis tienen mayor afección extrahepática como cardiopatía, artropatía e hipogonadismo que aquellos con hemosiderosis.

No se encontraron diferencias entre estas dos patologías en cuanto a la incidencia de complicaciones propias de la cirrosis.

La hemocromatosis se diagnóstica más tardíamente, cuando aparecen complicaciones del depósito de hierro en órganos blanco, mientras que la hemosiderosis se manifiesta principalmente en relación a alteración de las pruebas de funcionamiento hepático en un paciente que presenta múltiples transfusiones a causa de una hematológica.

Se requiere un estudio con mayor población con un diagnóstico incipiente de hemocromatosis para comparar si existe diferencia en el daño hepático, de otros órganos blanco y la historia natural de estas dos enfermedades por sobrecarga de hierro.

## Referencias

1. Fleming, R.E. and P. Ponka, *Iron overload in human disease*. N Engl J Med, 2012. 366(4): p. 348-59.
2. Simpson, R.J. and A.T. McKie, *Regulation of intestinal iron absorption: the mucosa takes control?* Cell Metab, 2009. 10(2): p. 84-7.
3. Nemeth, E., et al., *IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin*. J Clin Invest, 2004. 113(9): p. 1271-6.
4. Brissot, P., et al., *Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity*. Biochim Biophys Acta, 2012. 1820(3): p. 403-10.
5. Cabantchik, Z.I., et al., *LPI-labile plasma iron in iron overload*. Best Pract Res Clin Haematol, 2005. 18(2): p. 277-87.
6. Janssen, M.C. and D.W. Swinkels, *Hereditary haemochromatosis*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2009. 23(2): p. 171-83.
7. Pietrangelo, A., *Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease*. N Engl J Med, 2004. 350(23): p. 2383-97.
8. Gochee, P.A., et al., *A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation*. Gastroenterology, 2002. 122(3): p. 646-51.
9. Rochette, J., et al., *Multicentric origin of hemochromatosis gene (HFE) mutations*. Am J Hum Genet, 1999. 64(4): p. 1056-62.
10. Siddique, A. and K.V. Kowdley, *Review article: the iron overload syndromes*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. 35(8): p. 876-93.
11. Adams, P.C., et al., *Biological variability of transferrin saturation and unsaturated iron-binding capacity*. Am J Med, 2007. 120(11): p. 999 e1-7.
12. Guyader, D., et al., *Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis*. Gastroenterology, 1998. 115(4): p. 929-36.
13. Adams, P.C. and J.C. Barton, *Haemochromatosis*. Lancet, 2007. 370(9602): p. 1855-60.
14. Beaton, M., et al., *Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis*. Hepatology, 2002. 36(3): p. 673-8.
15. Adams, P.C., et al., *Population screening for hemochromatosis: a comparison of unbound iron-binding capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5,211 voluntary blood donors*. Hepatology, 2000. 31(5): p. 1160-4.
16. Bacon, B.R., et al., *Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology, 2011. 54(1): p. 328-43.
17. Ashrafian, H., *Hepcidin: the missing link between hemochromatosis and infections*. Infect Immun, 2003. 71(12): p. 6693-700.
18. Hutchinson, C., et al., *Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis*. Gut, 2007. 56(9): p. 1291-5.
19. Ludwiczek, S., et al., *Ca<sup>2+</sup> channel blockers reverse iron overload by a new mechanism via divalent metal transporter-1*. Nat Med, 2007. 13(4): p. 448-54.
20. Nicolas, G., et al., *The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation*. J Clin Invest, 2002. 110(7): p. 1037-44.

21. Silvestri, L., A. Pagani, and C. Camaschella, *Furin-mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis*. *Blood*, 2008. 111(2): p. 924-31.
22. Pinto, J.P., et al., *Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPalpha*. *Blood*, 2008. 111(12): p. 5727-33.
23. Tamary, H., et al., *Elevated growth differentiation factor 15 expression in patients with congenital dyserythropoietic anemia type I*. *Blood*, 2008. 112(13): p. 5241-4.
24. *International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes*. *Diabetes Care*, 2009. 32(7): p. 1327-34.
25. Genuth, S., et al., *Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2003. 26(11): p. 3160-7.
26. Gan, E.K., L.W. Powell, and J.K. Olynyk, *Natural history and management of HFE-hemochromatosis*. *Semin Liver Dis*, 2011. 31(3): p. 293-301.
27. Baptista-Gonzalez, H., et al., *Evaluation of iron overload in healthy adult residents of Mexico City*. *Arch Med Res*, 2005. 36(2): p. 142-7.

## TABLAS Y FIGURAS

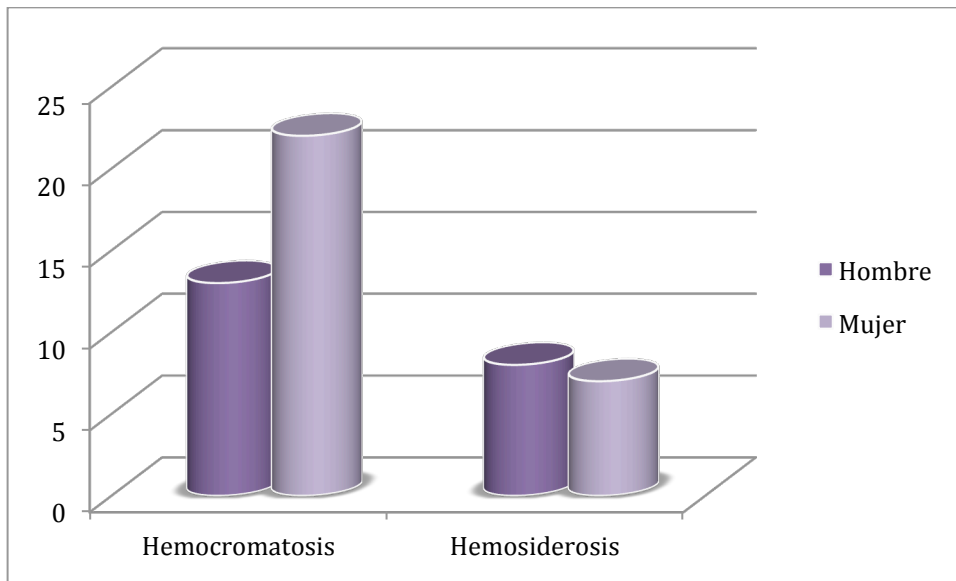
**TABLA 1 Características generales de la población**

<b>Tabla 1 Características generales de la población</b>				
<b>Característica</b>		<b>Hemocromatosis (n=35)</b>	<b>Hemosiderosis (n=15)</b>	<b>P</b>
Sexo	Mujeres	22	7	0.28
	Hombres	13	8	
<b>Edad (mediana)</b>		<b>50.5</b>	<b>36.2</b>	<b>0.007</b>
AST (mediana)		105.6	82.5	0.56
ALT		66.5	90.2	0.24
Fosfatasa alcalina		156.6	121.4	0.22
Albúmina		3.1	3.6	0.098
<b>Hemoglobina</b>		<b>13.3</b>	<b>9.6</b>	<b>0.001</b>
<b>Hematocrito</b>		<b>29.6</b>	<b>15.8</b>	<b>0.002</b>
<b>Cardiopatía</b>		<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0.032</b>
Diabetes		7	1	0.243
Hepatomegalia		6	3	0.81
<b>Hiperpigmentación</b>		<b>20</b>	<b>3</b>	<b>0.029</b>
<b>Hipogonadismo</b>		<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0.032</b>
Cirrosis		23	7	0.345
Encefalopatía		11	4	0.742
Sangrado Variceal		10	3	0.503
Ascitis		21	10	0.757
Hepatocarcinoma		2	0	0.074
Número de muertes		9	4	0.602

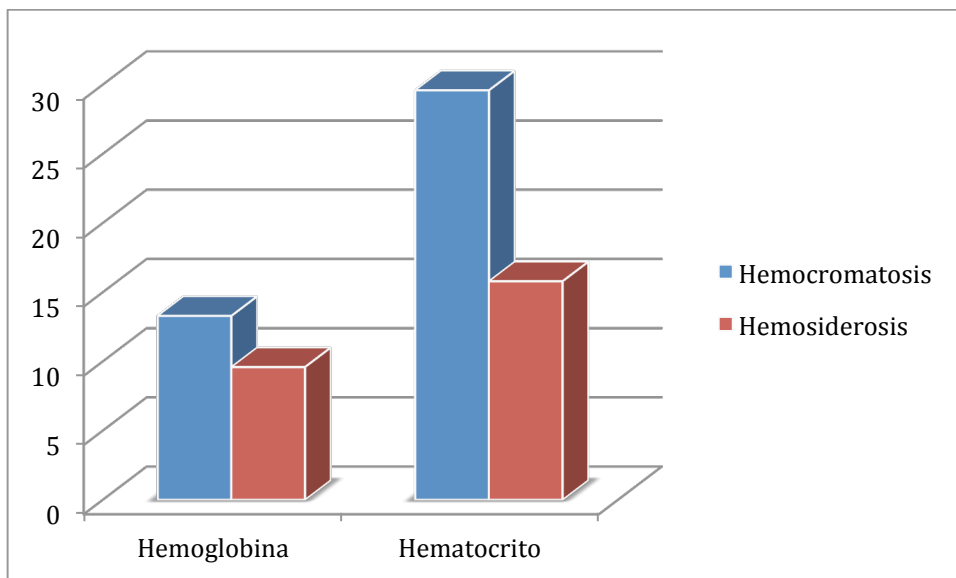
**TABLA 2 Medianas del perfil de hierro**

<b>Tabla 2 Perfil de hierro (medianas)</b>		
<b>Perfil de Hierro</b>	<b>Hemocromatosis</b>	<b>Hemosiderosis</b>
<b>Hierro (mg/dl)</b>	163.5	195.8
<b>Saturación (%)</b>	74.1	84.3
<b>Capacidad de fijación</b>	245	235
<b>Ferritina (mcg/L)</b>	1638	2607

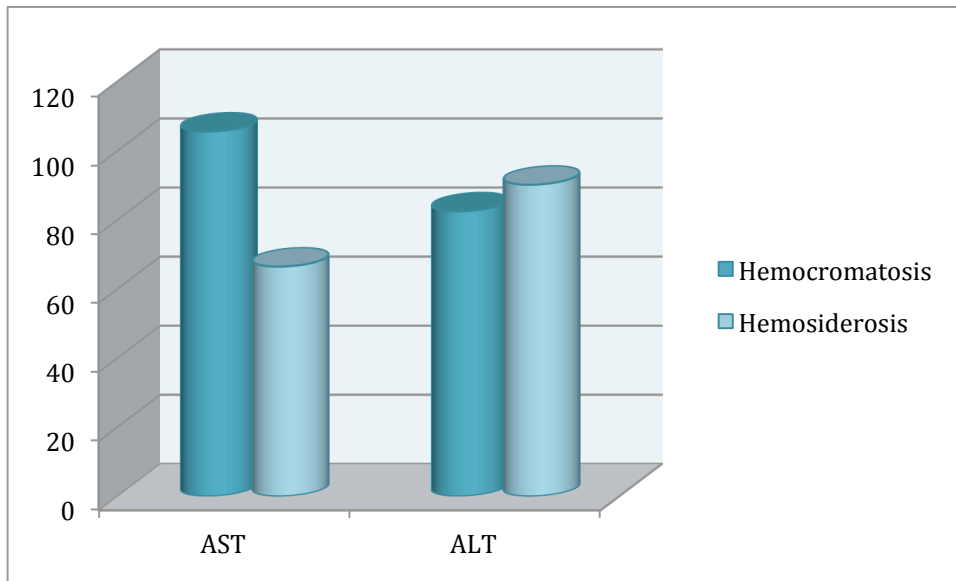
**FIGURA 1 Distribución de hemocromatosis y hemosiderosis por sexo**



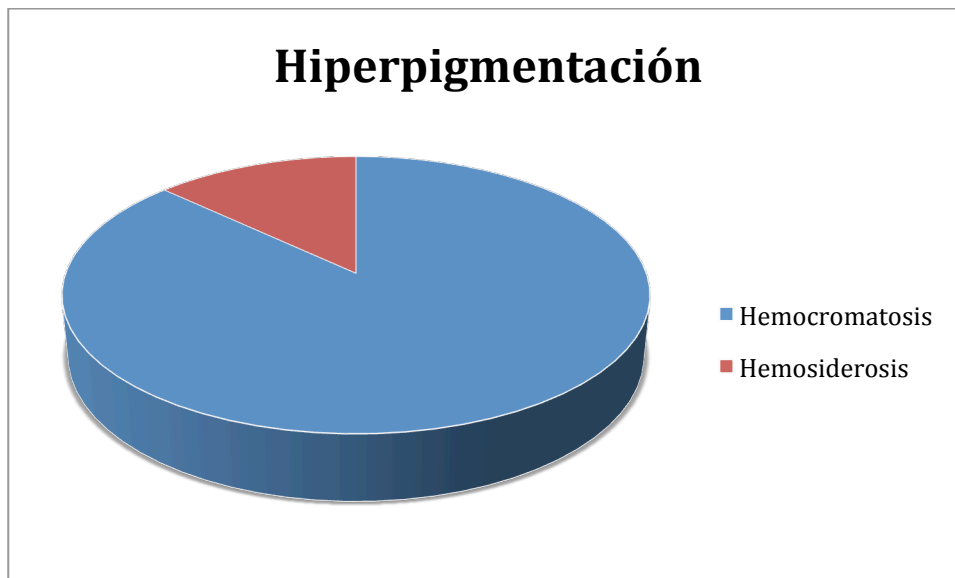
**FIGURA 2 Hemoglobina y hematocrito**



**FIGURA 3 Niveles séricos de transaminasas**

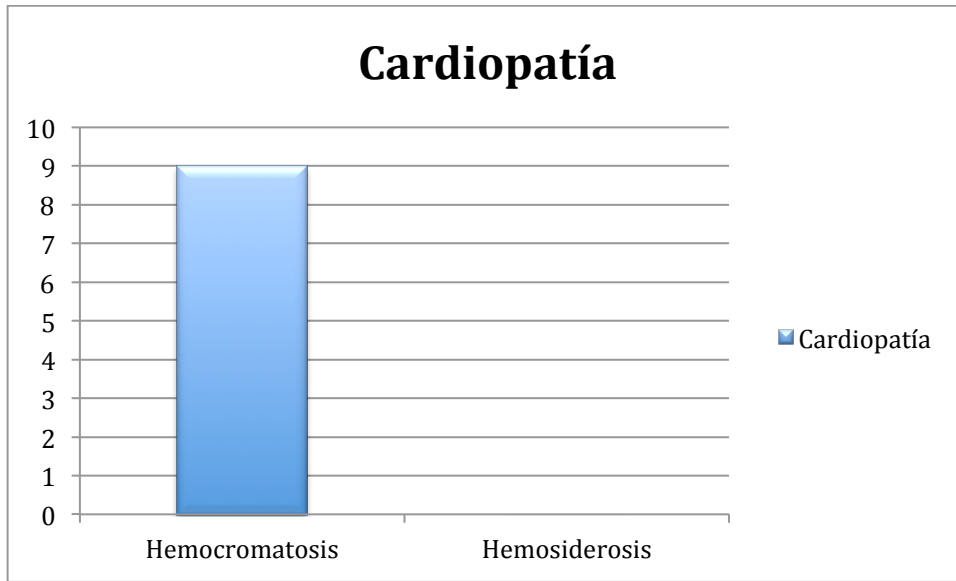


**FIGURA 4 incidencia de hiperpigmentación**

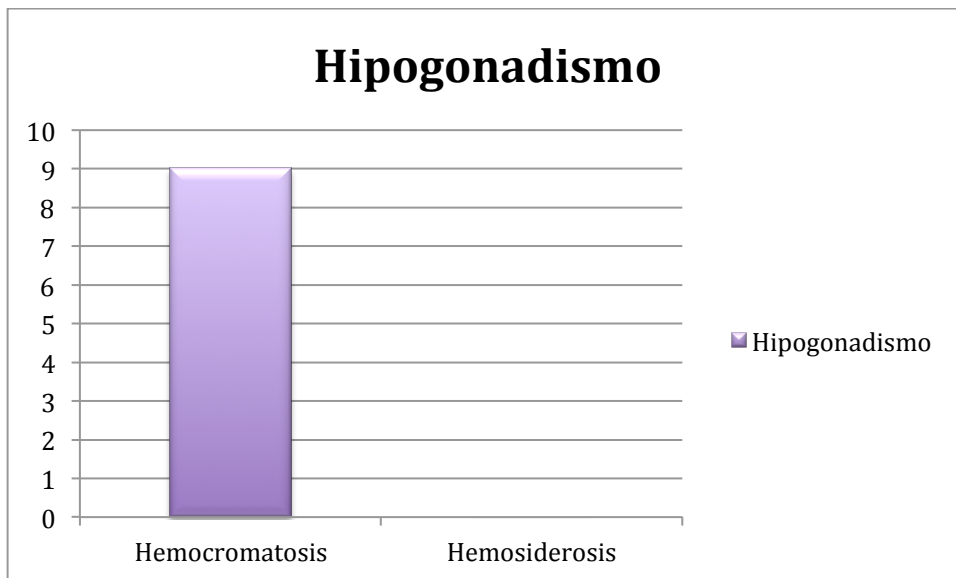




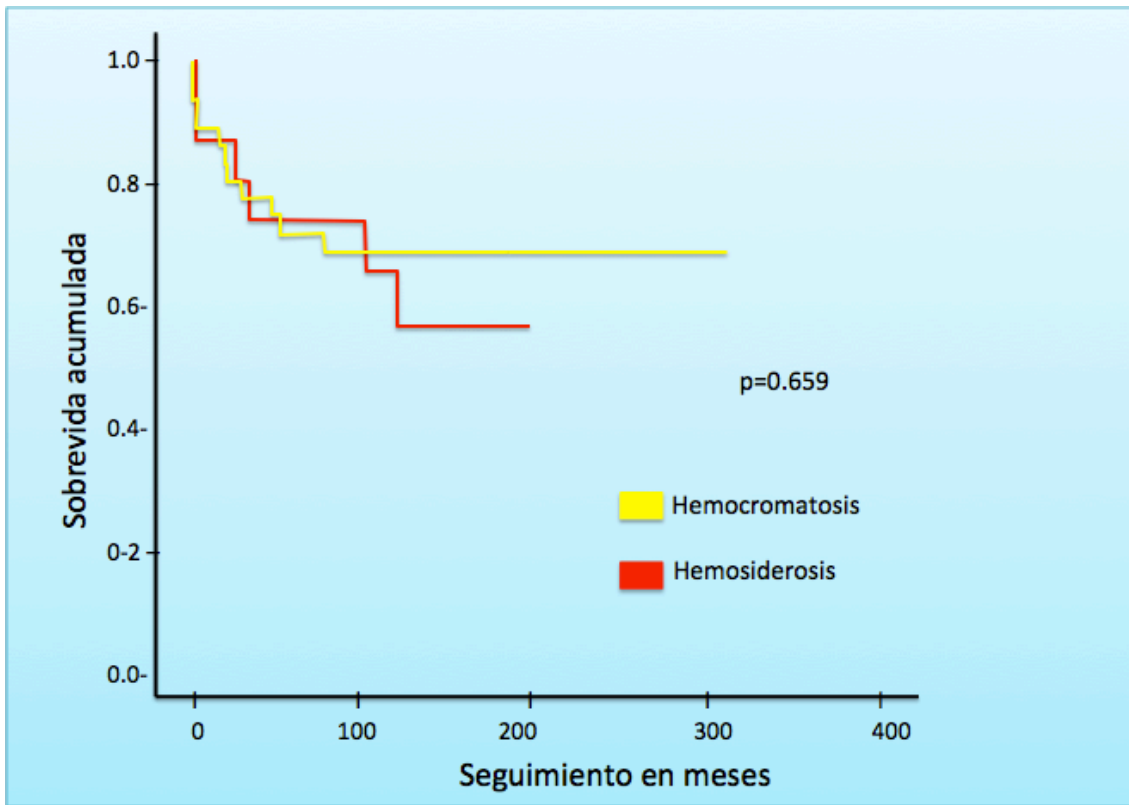
**FIGURA 5 Incidencia de Cardiopatía por grupos**



**FIGURA 6 Incidencia de hipogonadismo**



**FIGURA 7** Curva de Kaplan-Meier para sobrevida



**FIGURA 8** Perfil de hierro sérico

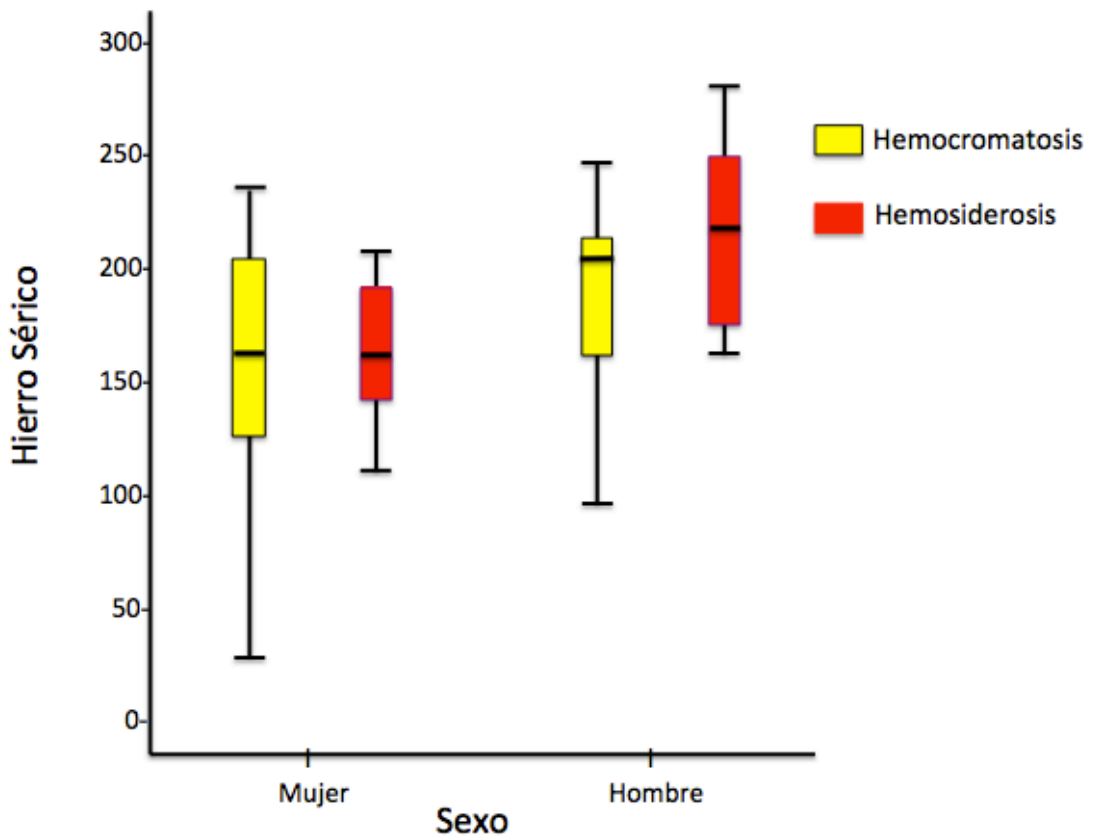
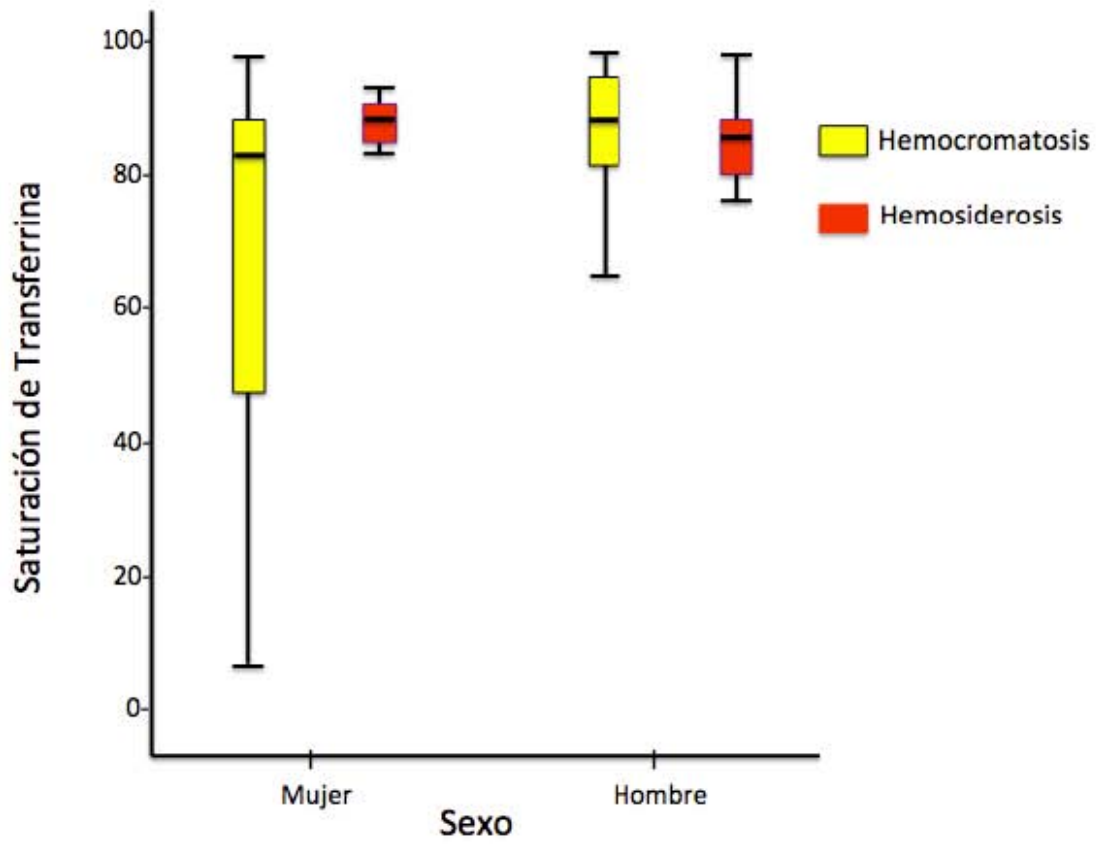
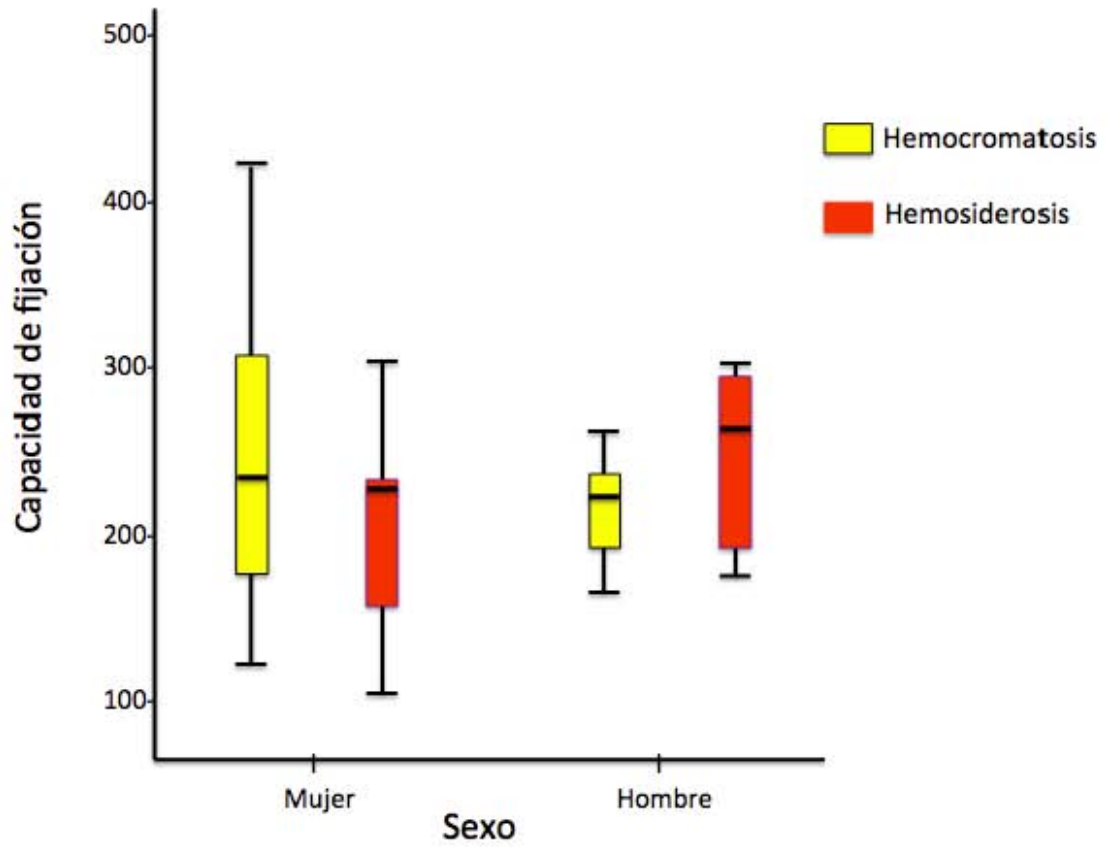


FIGURA 9 Saturación de transferrina



**FIGURA 10 Capacidad de fijación de hierro sérico**



**FIGURA 11 Niveles de ferritina sérica**

