

Guía hemocromatosis, diagnóstico y tratamiento.

Sociedad Argentina de Hepatología

Jorge Daruich¹, Florencia Yamasato², Federico Villamil³, Hugo Fainboim⁴, Federico Tanno⁵, Fabián Fay⁶, Clelia Minissale⁷, Fernando Javier Barreyro⁸, Claudio Roberto Estepo⁹, Daniel Poncino¹⁰, Mariano Cartier¹¹, Juan Sordá¹², Gustavo Romero¹³, Daniel García¹⁴, Paola Coison¹⁵, Ariel Saad¹⁶, José Aladio¹⁷, Félix Puchulu¹⁸, Federico Reissig¹⁹, Gustavo Medina²⁰, Marcela De Sousa Cohelo²¹, Mariano Cohen²², Guillermo Tsariktsian²³, Mónica Foccoli²⁴, Stella Maris De Gregorio²⁵, Marcela Galoppo²⁶, Sabrina Torres²⁵, Juan Carlos Bandi²⁸, Ezequiel Ridruejo²⁹, Esteban González Ballerga³⁰, Andrés Bruno³¹, Manuel Mendizabal³², Fernando Bessone³³, Margarita Anders³⁴, María Virginia Reggiardo³⁵, Alejandra Villamil³⁶, Estela Manero³⁷, Sebastián Marciano³⁸, Mariano Volpacchio³⁹, Gabriel Aguilar⁴⁰, Andrés Valcarcel⁴¹, Fernando Fontao⁴², María Alejandra Avagnina⁴³, Andrea Curia⁴⁴, Guillermo Fernández⁴⁵, Guillermo Mazzolini⁴⁶, Alejandra Vellice⁴⁷, Carla Cicero⁴⁸, Andrés Ruff⁴⁹, Eduardo Fassio⁵⁰, Melisa Dirchwolf⁵¹, María Rodriguez Gazari⁵², Gianina del Rey⁵³, Mariana Moreira⁵⁴, Ilse Pardo Ivirico⁵⁵, María Sol García⁵⁶, Daniela de la Viña⁵⁷, Gabriel Rifrani Puyade⁵⁸, Lucía Navarro⁵⁹, María Laura Martínez⁶⁰, Carolina Pinchuk⁶¹.

- 1- Médico hepatólogo, Médico Consulto de la División Gastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 2- Médica hepatóloga, Sección Hepatología, División Gastroenterología, Hospital José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 3- Médico hepatólogo. Jefe de Trasplante Hepático y del Centro de Hepatología del Hospital Británico de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 4- Médico hepatólogo, Consultor de la unidad 4 de Hepatopatías Infecciosas, Hospital F.J Muñiz. Buenos Aires, Argentina.
- 5- Médico hepatólogo. Profesor de la Cátedra de Medicina Interna de la Universidad Nacional de Rosario. Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Provincial del Centenario. Rosario, Argentina.
- 6- Bioquímico, Biólogo Molecular. Director del Laboratorio Cibic. Co-Founder y Director de Héritas Medicina de Precisión. Rosario, Santa Fe, Argentina.
- 7- Médica hematóloga. Médica de planta de la División Hematología, Hospital de Clínicas José de San Martín y del Servicio de Hematología, Hospital César Milstein. Buenos Aires, Argentina.
- 8- Médico gastroenterólogo y hepatólogo. Laboratorio de Biotecnología Molecular (BIOTECMOL). Instituto de Biotecnología de Misiones "Dra. María Ebbe Reca" (InBioMis). Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones, Misiones. CONICET. Buenos Aires, Argentina.
- 9- Médico hepatólogo. Médico de Planta de Hepatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Buenos Aires, Argentina.
- 10- Médico hepatólogo. Jefe del Servicio de Hepatología, Sanatorio Julio Méndez. Obra Social de la Ciudad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 11- Médico hepatólogo. Jefe de Unidad Clínica del Hospital de Gastroenterología Dr. Bonorino Udaondo. Buenos Aires, Argentina.
- 12- Médico hepatólogo. Profesor Consulto, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Médico Consulto, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Médico del Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina
- 13- Médico hepatólogo. Jefe Sección Hepatología, Hospital de Gastroenterología Dr. Bonorino Udaondo. Buenos Aires, Argentina.
- 14- Médico hepatólogo. Docente Autorizado de la Universidad de Buenos Aires. Ex Jefe del Servicio de Hepatología de Sanatorio Dr. Julio Méndez, Buenos Aires, Argentina.
- 15- Médica hepatóloga y trasplantóloga. Médica de planta del Servicio de Trasplante Hepático del Hospital Británico y del Servicio de Trasplante Hepático Cosme Argerich. Buenos Aires, Argentina.
- 16- Médico cardiólogo. Médico de planta, División Cardiología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Ex Director del Consejo de Ecocardiografía de la Sociedad Argentina de Cardiología. Buenos Aires, Argentina.
- 17- Médico clínico y cardiólogo. Médico de planta de la Unidad Coronaria del Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

- 18- Médico diabetólogo. Jefe del Servicio de Diabetes, Hospital de Clínicas San Martín, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
- 19- Médico diabetólogo. Médico de planta del Servicio de Diabetes, Hospital de Clínicas San Martín, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 20- Médico reumatólogo. Jefe de la División Reumatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Director de la Carrera de Especialistas en Reumatología, Sede Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 21- Médica hepatóloga. Hepatóloga del Hospital San Antonio, Gualeguay, Entre Ríos. Subdirectora de sede de la Carrera de Hepatología, Universidad de Buenos Aires. Secretaria del Curso Superior de Hepatología. Coordinación de Hepatología, Hospital Ramos Mejía. Hepatóloga Hospital Británico. Buenos Aires, Argentina.
- 22- Médico urólogo. Jefe de Andrología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Jefe de Andrología, CAU. Buenos Aires, Argentina.
- 23- Médico hepatólogo. Coordinador a cargo de Hepatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Buenos Aires, Argentina.
- 24- Médica infectóloga. Jefa a cargo de División Infectología. Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Directora del Programa de Epidemiología Hospitalaria. Buenos Aires, Argentina.
- 25- Médica infectóloga. Médica de Planta de la División Infectología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 26- Médica especialista en hepatología pediátrica, Universidad de Buenos Aires. Médica de planta de la Unidad 4, Hepatología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Directora de la Carrera de Médico Especialista en Hepatología Pediátrica, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 27- Médica especialista en hepatología pediátrica, Universidad de Buenos Aires. Médica de planta de la Unidad 4, Hepatología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Hepatóloga de consultorio, Swiss Medical Center Recoleta. Buenos Aires, Argentina.
- 28- Médico hepatólogo. Médico de planta, Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 29- Médico especialista en medicina interna, hepatólogo, Doctor en Medicina. Jefe de la Sección Hepatología, Departamento de Medicina, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno "CEMIC". Buenos Aires, Argentina.
- 30- Médico hepatólogo. Jefe de la División Gastroenterología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Profesor Titular de la Primera Cátedra de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 31- Médico hepatólogo del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich y del Instituto Alexander Fleming. Jefe de Trabajos Prácticos de la Carrera de Medicina de la Universidad Maimónides. Buenos Aires, Argentina.
- 32- Médico hepatólogo. Jefe de Hepatología, Hospital Universitario Austral. Buenos Aires, Argentina.
- 33- Médico hepatólogo. Profesor titular, Cátedra de Gastroenterología de la Facultad de Medicina de Rosario. Jefe del Servicio de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Provincial del Centenario, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Santa Fe, Argentina.
- 34- Médica hepatóloga. Jefa del Servicio de Hepatología, Hospital Alemán. Docente de la Universidad del Salvador, Buenos Aires Argentina.
- 35- Médica hepatóloga. Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Provincial del Centenario. Prof. Adjunta, Cátedra de Gastroenterología, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Santa Fe, Argentina.
- 36- Médica hepatóloga. Médica de Planta, Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 37- Médica hepatóloga, Hospital Pablo Soria. Jujuy, Argentina.
- 38- Médico hepatólogo. Hepatología, Hospital Italiano de Buenos Aires. CONICET. Buenos Aires, Argentina.
- 39- Médico Especialista en Diagnóstico por Imágenes. Jefe de Tomografía Computada y Resonancia Magnética del Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Jefe de Imágenes de Abdomen del Centro Rossi. Buenos Aires, Argentina.
- 40- Médico especialista en Diagnóstico por Imágenes. Jefe del Área Musculoesquelética del Centro Rossi. Buenos Aires, Argentina.
- 41- Médico especialista en Diagnóstico por Imágenes. Médico de planta del Área Musculoesquelética del Centro Rossi. Buenos Aires, Argentina.

- 42- Médico especialista en Diagnóstico por Imágenes. Médico de planta del Área Musculoesquelética del Centro Rossi. Buenos Aires, Argentina.
- 43- Médica patóloga. Profesora Titular Invitada, Instituto Universitario CEMIC-IUC. Consultora del Departamento de Patología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Médica Patóloga BIOGENAR. Buenos Aires, Argentina.
- 44- Médica hepatóloga, Sección Hepatología, División Gastroenterología, Hospital José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 45- Médico gastroenterólogo, hepatólogo y endoscopista digestivo. Docente de la Residencia de Gastroenterología del H. T. J. Schestakow. Jefe del Servicio del H. T. J. Schestakow. Director Médico de Gaheend. San Rafael, Mendoza.
- 46- Médico hepatólogo. Médico de planta del Servicio de Hepatología, Hospital Austral. Decano de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral. Buenos Aires, Argentina.
- 47- Médica especialista en Hemoterapia e Inmunohematología Jefa del Departamento de Hemoterapia e Inmunohematología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Directora de la Carrera de Médico Universitario de Hemoterapia e Inmunohematología, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 48- Médica especialista en Medicina Interna y en Hemoterapia e Inmunohematología. Médica del Departamento de Hemoterapia e Inmunohematología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 49- Médico hepatólogo. Jefe de la Unidad de Hepatología y médico de planta del equipo de Trasplante Hepático del Hospital Privado de Rosario. Rosario, Santa Fe, Argentina.
- 50- Médico hepatólogo. Jefe del Servicio de Gastroenterología del hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas. Buenos Aires, Argentina.
- 51- Médica hepatóloga. Médica de planta de la Unidad de Hepatología y Subjefa del equipo de Trasplante Hepático del Hospital Privado de Rosario. Rosario, Santa Fe, Argentina.
- 52- Médica hepatóloga. Médica de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Británico de Buenos Aires. Médica de planta de la unidad 4 de Hepatopatías Infecciosas, Hospital F. J. Muñiz. Buenos Aires, Argentina.
- 53- Médica hepatóloga. Médica de planta del Servicio de Hepatología, Sanatorio Dr. Julio Méndez. Hepatóloga de consultorio, CEMIC Caballito. Buenos Aires, Argentina.
- 54- Médica hepatóloga. Médica de planta, sección Hepatología, Hospital de Gastroenterología Bonorino Udaondo. Buenos Aires, Argentina.
- 55- Especialista en medicina interna y hepatología. Sección Hepatología, División Gastroenterología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 56- Médica especialista en Medicina Interna. Fellow de Hepatología, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía. Buenos Aires, Argentina.
- 57- Médica hepatóloga. Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 58- Médica. Especialista en clínica médica. Jefe de Residentes de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Provincial del Centenario. Rosario, Santa Fe, Argentina.
- 59- Médica hepatóloga. Médica de planta de la Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático del Hospital El Cruce de Florencio Varela. Buenos Aires, Argentina.
- 60- Médica especialista en medicina interna y hepatología. Hospital Santojanni y Hospital Británico de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- 61- Médica hepatóloga y gastroenteróloga. Médica de planta de la unidad 4 de Hepatopatías Infecciosas, Hospital F. J. Muñiz. Buenos Aires, Argentina.

Abstract

La hemocromatosis (HE) es un trastorno genético que provoca una mayor absorción intestinal y liberación de hierro por macrófagos, provocando sobrecarga progresiva y complicaciones como diabetes, artropatía, insuficiencia cardíaca, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La forma más frecuente en poblaciones europeas se asocia a la mutación homocigota HFE C282Y, menos prevalente en nuestro medio, lo que condiciona diferencias en el abordaje diagnóstico. Un panel multidisciplinario de especialistas elaboró algoritmos de diagnóstico, manejo y derivación adaptados al contexto local. Se recomienda el cribado con saturación de transferrina (STf) y ferritina sérica

(FTs), complementado con resonancia magnética para cuantificación de hierro hepático. El estudio genético se indica en pacientes con elevación persistente de parámetros férricos; la biopsia hepática se reserva para casos sin mutación C282Y o con necesidad de evaluar fibrosis. La flebotomía periódica constituye el tratamiento de elección.

Hemochromatosis (HE) is a genetic disorder that leads to increased intestinal iron absorption and enhanced release from macrophages, resulting in progressive iron overload and complications such as diabetes, arthropathy, heart failure, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. The most common form in European populations is associated with the HFE C282Y mutation, which is less prevalent in our setting, leading to differences in the diagnostic approach. A multidisciplinary panel of specialists developed diagnostic algorithms, management strategies, and referral criteria adapted to the local context. Screening with transferrin saturation (STf) and serum ferritin (FTs) is recommended, complemented by magnetic resonance imaging to quantify hepatic iron overload. Genetic testing is indicated in patients with persistently elevated iron parameters, while liver biopsy is reserved for cases without the C282Y mutation or when fibrosis assessment is required. Periodic phlebotomy remains the first-line treatment.

Abreviaturas

AR: artritis reumatoidea

BH: biopsia hepática

BMP: proteína morfogenética ósea

BMPR: receptores de proteínas morfogenéticas óseas

CPPD: cristales de pirofosfato de calcio

DAMPs: patrones moleculares asociados a daños

DIOS: síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólica

DMT-1: transportador de metales divalentes 1

DM: diabetes

EHA: enfermedad hepática alcohólica

Fe²⁺: hierro ferroso

Fe³⁺: hierro férrico

FPN: ferroportina

FSH: hormona folículo estimulante

FT: ferritina

FTs: ferritina sérica

GOF: ganancia de función

HAMP: gen de la hepcidina

HBV: virus de la hepatitis B
HCV: virus de la hepatitis C
HCC: carcinoma hepatocelular
HE: hemocromatosis
HEP: hepcidina
HFE: del inglés High Iron Fe, exceso de hierro
HJV: hemojuvelina
HL: hormona leutinizante
HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa
HTP: hipertensión portal
IL: interleucina
IRE: elementos sensibles al hierro
IRP: proteínas reguladoras del hierro
LSM: mediana de rigidez hepática
cACLD: enfermedad hepática crónica avanzada compensada
BBNS: betabloqueantes no selectivos
CTFH o TIBC: Capacidad total de fijación de hierro
EA: eritroaféresis de grandes volúmenes
GALD: enfermedad hepática aloinmune gestacional
HE: hemocromatosis
HN: hemocromatosis neonatal
LSM: mediana de rigidez hepática
MASLD: esteatosis hepática asociada a trastorno metabólico
MASH: estetohepatitis asociada a trastorno metabólico
MCP: articulaciones metacarpofalángicas
ms: milisegundos
NGS: secuenciación de nueva generación
NTBI: hierro no unido a la Tf
OS: estrés oxidativo
PCR: proteína C reactiva
PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa
RM: resonancia magnética
RME: elastoresonancia
RMt2*: resonancia magnética t 2 estrella
ROS: especies reactivas de oxígeno
RN: recién nacido

SAF: síndrome antifosfolípido

SAM: síndrome de activación de macrófagos

SMAD: **S**mall **M**others **A**gainst **D**ecapentaplegic

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SNPs: polimorfismos de nucleótido único

STf: saturación de transferrina

T: Tesla

TC: tomografía computada

Tf: transferrina

TfR1: receptor de transferrina 1

TfR2: receptor de transferrina 2

TH: trasplante hepático

TNF: factor de necrosis tumoral

VCTE: elastografía de transición con vibración controlada

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Introducción

Esta guía se llevó a cabo con el exclusivo auspicio de la Sociedad Argentina de Hepatología con la participación de expertos en las áreas de medicina interna, reumatología, imágenes, bioquímica, biología molecular, hematología, hemoterapia, anatomía patológica, urología, cardiología, diabetes, reumatología, infectología, gastroenterología, hepatología y trasplante hepático, quienes elaboraron un documento que fue presentado en una reunión abierta en módulos, discutidos el día 5 de diciembre de 2024. El 6 de diciembre se elaboraron, discutieron y consensuaron las conclusiones que se presentan en esta publicación. La publicación no se elaboró con niveles de evidencia debido a que la mayoría de los pacientes en la Argentina, si bien tienen una enfermedad con un fenotipo similar al observado en Europa y Estados Unidos no presentan la mutación C282Y. Por lo tanto, las conclusiones se fundamentaron en opiniones de expertos. Se incluye una actualización sobre hemocromatosis neonatal por la confusión que aún genera este tema en la población médica. Ninguno de los participantes tiene conflicto de intereses.

Hemocromatosis

La hemocromatosis (HE) es un trastorno genético heterogéneo que provoca una alteración de la homeostasis del hierro caracterizada por una mayor absorción intestinal así como por un incremento de la liberación por los macrófagos de este oligoelemento. Esta absorción y liberación descontrolada de hierro evoluciona con una sobrecarga progresiva y puede ocasionar complicaciones severas y potencialmente mortales como diabetes mellitus (DM), artropatías, insuficiencia cardíaca, cirrosis y HCC (1-2).

Metabolismo del hierro normal

El hierro es un oligoelemento esencial que participa en múltiples funciones vitales. El genoma humano cuenta con decenas de genes que controlan su absorción y metabolismo pero carece de un sistema destinado a su eliminación. Casi todo el hierro proviene del reciclado de los eritrocitos, y se pierden 1 a 2 mg por día que son repuestos por la alimentación. El hierro hemínico, presente principalmente en carnes, tiene una alta biodisponibilidad. El hierro no hemínico, de origen vegetal, se absorbe en menor medida y requiere su reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+} en el duodeno y yeyuno proximal, mientras que el hemínico, ya en estado ferroso, no precisa esta conversión (3). Una vez dentro del enterocito puede almacenarse como ferritina (FT) o puede ser exportado al plasma por la ferroportina (FPN) luego de la reconversión a Fe^{3+} . En el plasma, el Fe^{3+} se une a la transferrina (Tf) y de esta forma circula a los tejidos para su utilización (4). Los principales reguladores del hierro son la hepcidina (HEP) y la FPN. La HEP es un péptido antimicrobiano de 25 aminoácidos sintetizada principalmente por los hepatocitos. Su rol es inhibir la absorción intestinal de hierro, evitar su liberación por parte de los macrófagos y promover el transporte a través de la placenta. Este proceso lo realiza haciendo que la FPN sea endocitada y degradada. Su síntesis depende de la adecuada interacción entre la proteína HFE (del inglés High Iron Fe – exceso de hierro) y el receptor de la Tf, por lo tanto su expresión dependerá del alto o bajo contenido de hierro (5). La Tf es una glicoproteína sintetizada principalmente por los hepatocitos y es la principal transportadora de hierro Fe^{3+} en la sangre. En condiciones normales la Tf se encuentra saturada entre el 20 y el 40 % (6). Cuando su capacidad se supera, se pueden observar formas de hierro no unido a la Tf (NTBI), e induce una rápida captación del hierro por el hígado y eventualmente otros órganos, ocasionando toxicidad celular. El hierro unido a la Tf llega a los precursores eritroides, hepatocitos y otras células a través de los receptores de transferrina 1 (TfR-1) y 2 (TfR-2). El complejo hierro-Tf-TfR1/TfR-2 ingresa a la célula donde se libera el metal y la Tf y el TfR se disocian para reiniciar un nuevo ciclo de transporte (6). El hierro que ingresa a la célula puede cumplir diferentes funciones. Si no es utilizado, y debido a que en su forma libre es altamente tóxico, se almacena unido a la FT, proteína que se encuentra en altas concentraciones en las células del sistema retículoendotelial y en los hepatocitos. Cuando es requerido por el organismo, es liberado de la FT para ser exportado nuevamente a la circulación a través de la FPN1 (4,7) La hemojuvelina (HJV), proteína de transmembrana codificada por el gen HJV, desempeña un papel fundamental en la regulación de la homeostasis del hierro, actuando principalmente como un regulador positivo de HEP, estimulando su producción. La HJV se une a proteínas morfogenéticas óseas (BMP, del inglés Bone Morphogenetic Protein) y a sus receptores (BMPR) formando un complejo que activa la fosforilación de proteínas SMAD (SMAD1/5/8) (del inglés Small Mothers Against Decapentaplegic). Estas, al unirse a SMAD4, migran al núcleo para estimular la transcripción del gen HAMP (del inglés Hepcidin Antimicrobial Peptide), responsable de la producción de HEP. En condiciones de sobrecarga de hierro, la HJV aumenta su expresión, promoviendo niveles elevados de HEP para reducir la absorción intestinal y la liberación de hierro desde macrófagos y hepatocitos. Por el contrario, mutaciones en el gen de la HJV resultan en una producción insuficiente de HEP, lo que provoca una acumulación patológica de hierro (8).

Fisiopatología de la injuria hepática y sistémica por la sobrecarga de hierro

El tipo más común de HE, que se observa en individuos con ascendencia del norte y centro de Europa, es el asociado a la mutación del gen HFE, que se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 6. La proteína HFE es una molécula HLA clase I que se encuentra en las membranas celulares en asociación con la β 2 microglobulina (Figura 1), que es un cofactor de los TfR-1 y TfR-2. Cuando los niveles de hierro son altos, el gen HFE promueve la síntesis de HEP, la cual inhibe la absorción del metal en el intestino y su liberación desde los depósitos.

Las mutaciones más comunes del gen HFE son C282Y, H63D y S65C. La mutación C282Y altera la capacidad de la proteína HFE para interactuar con los TfR1-TfR2, afectando la producción de HEP. Las personas homocigotas para esta mutación presentan un riesgo elevado de desarrollar HE, mientras que los heterocigotos generalmente no desarrollan la enfermedad, aunque pueden tener niveles elevados de hierro (9-10).

En los portadores de la mutación H63D, el riesgo de desarrollar HE es menor que en aquellos con la mutación C282Y; sin embargo, la enfermedad puede manifestarse cuando coexisten otros factores genéticos o ambientales. La mutación S65C ejerce un efecto mucho más leve sobre la interacción entre la proteína HFE y los receptores TfR, por lo que la acumulación significativa de hierro en estos casos es poco frecuente. La presencia de la mutación H63D en homocigosis, así como de variantes compuestas heterocigotas C282Y/H63D o C282Y/S65C, tiene un impacto sustancialmente menor sobre el metabolismo del hierro, lo que se traduce en una repercusión clínica generalmente limitada (9-17).

Cuando el incremento de hierro satura los sistemas fisiológicos, aumenta el hierro libre o NTBI precipitando el daño celular. En su forma libre este oligoelemento es altamente tóxico por ser un mineral insoluble y con potencial redox, por lo tanto para que sea biológicamente disponible y evitar la toxicidad celular, debe estar unido a proteínas celulares de almacenamiento como la FT (18-21). En la HE, el exceso de hierro intracelular genera daño por dos mecanismos principales, estrés oxidativo (OS) y ferroptosis (19,22-23). El OS se caracteriza por un desequilibrio celular entre los efectos prooxidantes y antioxidantes, lo que provoca peroxidación lipídica, oxidación de aminoácidos con fragmentación proteica, alteración de la interacción proteína-proteína y daño del ADN. La ferroptosis es un tipo de muerte celular regulada no apoptótica. Desde el punto de vista morfológico las células en ferroptosis son redondeadas y presentan mitocondrias pequeñas, con aumento de la densidad de la membrana mitocondrial y reducción o incluso desaparición de sus cristales. A diferencia de la apoptosis, la ferroptosis no es una muerte celular silenciosa. Las células ferroptóticas liberan citoquinas y patrones moleculares asociados a daños o (DAMPs, del inglés Danger Associated Molecular Pattern) que dejan al medio extracelular en un estado proinflamatorio. A su vez la eliminación de los desechos de los hepatocitos cargados de hierro por parte de los macrófagos genera señales inflamatorias, síntesis de citoquinas y otros mediadores fibrogénicos o hepatotóxicos (23).

El hígado es el órgano más comúnmente afectado en la HE y la progresión a cirrosis puede ocurrir hasta en un 25 % de los pacientes no tratados, particularmente en individuos con niveles elevados de FTs (>1000 ng/ml) (24-25). De todos los órganos, el hígado es el principal órgano afectado por el OS y la ferroptosis inducidos por la sobrecarga férrica. El incremento de hierro hepático genera también OS a nivel sistémico. De hecho, se puede observar compromiso de la función cardíaca -sin exceso de

hierro en este órgano- en pacientes con una leve sobrecarga hepática y fibrosis hepática leve o ausente (26-27).

Epidemiología global y en la Argentina

- **La prevalencia y el perfil genético de la HE varía según la región geográfica, la etnia y los diferentes genes involucrados.**
- **La mutación C282Y del gen HFE es la más común y se encuentra con mayor frecuencia en poblaciones de ascendencia europea del norte**
- **En la Argentina, los estudios realizados en población general, bancos de sangre y en portadores de HE han mostrado una menor prevalencia de la mutación C282Y del gen HFE que la observada en países europeos, lo que sugiere una menor frecuencia de la HE clásica.**

Los datos epidemiológicos de la HE están sesgados porque los estudios incluyen mayoritariamente pacientes con las mutaciones del gen HFE, debido a las dificultades en la práctica clínica para analizar otras mutaciones. Además, muchos reportes son realizados en centros de referencia y excluyen individuos asintomáticos, lo que podría subestimar la prevalencia de la enfermedad. Si bien la mutación C282Y del gen HFE es la más común y se encuentra con mayor frecuencia en poblaciones de ascendencia europea del norte, la prevalencia y el perfil genético de esta enfermedad pueden variar significativamente entre diferentes regiones del mundo (1-2).

En la Argentina, son pocos los estudios genéticos realizados en población general asintomática, hemodonantes y en pacientes con HE. La prevalencia de homocigosis C282Y en la población general y bancos de sangre (n= 937) es <1 %, la heterocigosis C282Y oscila entre 3.7 % y 9 %, la heterocigosis doble C282Y/H63D es <1 % y la homocigosis H63D se detecta entre 0.24 % y 4 % mientras que en individuos con HE diagnosticada con sobrecarga de hierro por laboratorio, imágenes e histología hepática analizada en tres estudios (n= 343) la prevalencia de la homocigosis C282Y fue de 3 %, 14.3 % y 37.5 % mientras que la heterocigosis doble C282Y y H63D fue de 9.9 % (Tabla 1) (11-16). Sin embargo, es importante destacar que la heterogeneidad genética de esta enfermedad puede dar lugar a otras mutaciones y genes involucrados, que podrían ser más frecuentes en nuestra población. Es importante mantener una alta sospecha clínica y realizar estudios genéticos en pacientes con factores de riesgo. La investigación epidemiológica continua y el uso de nuevas herramientas de secuenciación masiva como la secuenciación de nueva generación (NGS) para detectar otros genes involucrados es fundamental para mejorar el conocimiento de esta enfermedad y optimizar su manejo en nuestra población (28-29).

Clasificación

La nueva clasificación propuesta recientemente por la Sociedad Internacional para el Estudio del Hierro en Biología y Medicina International (Society for the Study of Iron in Biology and Medicine - BIOIRON Society), incluye 4 tipos de HE (Tabla 2) (1):

- **Relacionada al gen HFE.**
- **No relacionada al gen HFE.**
- **Digénicas: mutaciones de dos genes diferentes, más comúnmente combinando el C282Y con un gen no relacionado al HFE.**

- **Molecularmente indefinidas:** aquellos enfermos que no pueden ser caracterizados luego de la secuenciación de los genes conocidos de HE.
- **En la Argentina los pacientes con HE no homocigotos para la mutación C282Y deben ser clasificados como molecularmente indefinidos.**

Los recientes avances en el estudio de las bases moleculares y fisiopatológicas del metabolismo del hierro han permitido identificar que la HE puede ser causada por mutaciones en al menos cinco genes distintos, las cuales conducen a una producción insuficiente de HEP o, con menor frecuencia, a una resistencia a su acción (1,12,30-32). En paralelo a estos hallazgos, se desarrolló una clasificación molecular de la enfermedad basada en diferentes subtipos genéticos, que reflejaba principalmente los sucesivos descubrimientos genéticos categorizándola en un esquema en el que números y letras reflejaban la cronología de las primeras descripciones y su correlación genotipo-fenotipo (1,12,30-32). Sin embargo, este sistema de categorización presenta importantes limitaciones, como por ejemplo, escasa aplicabilidad en la práctica clínica ya que los genes no HFE requieren de la NGS, práctica de alto costo y de baja disponibilidad en nuestro medio; no incluye la herencia digénica derivada de la combinación de dos genes diferentes ni los pacientes con HE que no expresan ninguno de los cinco genes conocidos. Además, los subtipos moleculares tipo 2 no siempre son formas juveniles e incluye la variante molecular tipo 4A (FPN) que representa un síndrome de sobrecarga severa de hierro con un perfil clínico y bioquímico diferentes. En conclusión, si bien la clasificación molecular ha enriquecido la comprensión de la HE, su utilidad en la práctica clínica sigue siendo limitada debido a barreras técnicas, exclusiones genéticas y heterogeneidad de la enfermedad. Teniendo en cuenta estos cuestionamientos se ha propuesto una nueva clasificación que tiene un fundamento fisiopatológico (la deficiencia de HEP) y un fenotipo clínico/bioquímico distinto. Reconoce las dificultades de una caracterización molecular completa y tiene el potencial de ser fácilmente compatible entre médicos en ejercicio y centros de referencia, evitando cualquier ambigüedad, lo que mejora la comunicación y facilita el diagnóstico y tratamiento adecuados de la HE (1). Se considera habitualmente que los pacientes con genotipos HFE heterocigotas u homocigotas H63D o S65C requieren de cofactores epigenéticos y ambientales que generen sobrecarga de hierro. Algunos de ellos son, entre otros, alcoholismo crónico (EHA), que puede aumentar la absorción intestinal de hierro e interferir con la regulación de la HEP, esteatosis hepática metabólica (MASLD), infección por hepatitis C, hemotransfusiones frecuentes y exceso en el uso de suplementos de hierro. También influyen la edad y género. Las mujeres en edad fértil tienen menor riesgo de sobrecarga de hierro debido a la menstruación y eventuales gestaciones, mientras que los hombres y las mujeres postmenopáusicas tienen un mayor riesgo debido a la ausencia de mecanismos de pérdida de hierro. En la Argentina los pacientes con HE no homocigotos para la mutación C282Y deben ser clasificados como molecularmente indefinidos, hasta que se determine a qué grupo corresponden, independientemente de la presencia o ausencia de cofactores.

Historia natural

- **El conocimiento de la historia natural a partir del descubrimiento del gen HFE permitió comprender mucho mejor la enfermedad. Los casos no definidos genéticamente pueden ser fenotípicamente similares y comportarse de manera equivalente.**

- **Las comorbilidades (EHA, MASLD/esteatohepatitis metabólica-MASH, hepatitis C, etc.) pueden modificar el curso natural, acelerando la sobrecarga hepática de hierro.**
- **Es fundamental el diagnóstico y tratamiento en los estadios I a III, antes de que se produzca daño en el órgano blanco.**
- **La edad, el sexo masculino, FTs ≥ 1000 ng/ml y la presencia de artritis son predictores de fibrosis hepática avanzada.**

El descubrimiento del gen HFE permitió conocer la historia natural de la enfermedad no tratada. Sin embargo, no hay estudios en las otras variantes. En la HE homocigota C282Y se produce una acumulación lenta y progresiva de hierro en los diferentes órganos y sistemas que se puede dividir en distintos estadios de acuerdo al grado de sobrecarga (33-34). En el estadio I, los estudios bioquímicos del metabolismo del hierro son normales, no hay daño de órgano blanco, el individuo permanece asintomático y solamente presenta la predisposición genética. En el estadio II, la STf es >45 %, la FTs es >200 ng/ml en las mujeres y >300 ng/ml en los hombres y mujeres posmenopáusicas, persisten asintomáticos y sin signos de daño hepático o extrahepático. En el estadio III se agregan la presencia de síntomas tempranos inespecíficos como astenia y/o artralgias y en el estadio IV se agregan signos de daño de órgano blanco: hepático, trastornos sexuales, endocrinológicos y/o cardiológico. La progresión de un estadio a otro y su expresión fenotípica sin tratamiento es un fenómeno que depende de distintas variables, algunas conocidas, como tiempo de evolución, sexo, asociación con el consumo de alcohol, esteatosis hepática metabólica y hepatitis C (33,35). En un estudio genético longitudinal realizado en Dinamarca en población general, solamente la mutación homocigota C282Y presentó una moderada progresión de la sobrecarga de hierro, mientras que las otras variantes C282Y/H63D, C282Y heterocigota y H63D/H63D no presentaron cambios significativos en un seguimiento promedio de 25 años. La mayoría se encontraba inicialmente en un estadio I o II, sin síntomas atribuibles a la HE y en la evolución solo dos presentaron artralgias inespecíficas y uno DM no atribuible a la sobrecarga de hierro. No hubo progresión a estadio IV que requiriera tratamiento específico ni evidencias de compromiso hepático. Estos resultados se basaron en 23 pacientes, 16 de sexo femenino (69.5 %) con un promedio de edad de 63 años y 6 del sexo masculino con 58 años en promedio. La baja edad, el predominio del sexo femenino y la incompleta evaluación de varios de los pacientes incluidos explicarían la menor severidad de la HE (36). Otro estudio genético poblacional realizado en Australia en el que se incluyeron 203 portadores con la mutación homocigota C282Y junto con otras variantes genéticas con un seguimiento promedio de 12 años aportó mayor información al conocimiento de la historia natural de la sobrecarga de hierro en la HE. En la evaluación inicial, el 30 % de las mujeres y el 27 % de los hombres se encontraban en el estadio I. Solamente presentaron síntomas típicos de HE el 28 % de los hombres con la mutación homocigota C282Y y el 1 % de las mujeres con este genotipo. El 72.7 % de los hombres presentaba STf aumentada y el 81.8 % niveles elevados de FTs, mientras que en las mujeres estos valores se observaron en el 69.2 % y el 55.4 %, respectivamente. El 6.4 % de las mujeres y el 34.7 % de los hombres presentaron FTs ≥ 1000 ng/ml, y esta elevación se asoció a mayor presencia de síntomas y signos vinculables a HE, como astenia (23 % vs. 14 % en hombres) y aumento de las enzimas hepáticas (22 % vs. 12 % en hombres, y 40 % vs. 4.5 % en mujeres) así como uso de medicación para la artritis y evidencias de enfermedad hepática en comparación con

aquellos con FTs <1000 ng/ml o con genotipos HFE diferentes. Las mujeres presentaron menor sobrecarga de hierro en cualquiera de las variantes genéticas (9). En el estudio más reciente de la cohorte comunitaria UK Biobank (22 centros de Reino Unido, Escocia y Gales) (37), con un seguimiento promedio de 13.3 años hasta los 80 años de edad, la incidencia acumulada en hombres con la mutación homocigota C282Y de cualquier enfermedad hepática fue del 20.3 % en comparación con el 8.3 % de aquellos sin variantes genéticas. Para fibrosis hepática o cirrosis, la incidencia fue del 7.7 % vs. 1.3 % en mujeres, y para HCC fue del 5.5 % (IC95 % 3.8 a 8.0) vs. el 0.8 % en los controles. El exceso de enfermedad hepática se manifestó después de los 55 años, mientras que el incremento de mortalidad se hizo evidente después de los 65 años. En las mujeres, no se registró exceso de mortalidad, pero las que presentaban la mutación homocigota C282Y mostraron un aumento significativo en la incidencia de cualquier enfermedad hepática (8.9 % vs. 6.75 % en aquellas sin variantes), así como un mayor riesgo de fibrosis hepática o cirrosis (1.9 % vs. 0.8 %). Por otro lado, en aquellos con las variantes genéticas heterocigosis C282Y, heterocigosis doble C282Y/H63D y homocigosis H63D, no se observó un exceso de mortalidad ni un incremento significativo en la incidencia de enfermedades hepáticas. La asociación de la HE con otros factores relacionados con enfermedad hepática (EHA, MASLD o hepatitis C) aumenta la probabilidad de presentar cirrosis a una edad más temprana (39-40). La presencia de artritis, además de la edad, sexo masculino y ferritina >1000 ng/ml ha sido referida también como un predictor de cirrosis en HE. El 84 % de los individuos homocigotas C282Y con fibrosis hepática avanzada tenían artritis, mientras que solo el 5 % de los que no tenían artritis tenían fibrosis avanzada, con un valor predictivo negativo del 95 % (40). La triada clásica hiperpigmentación de la piel, DM y cirrosis indican un estadio avanzado de la HE que en la actualidad se observa infrecuentemente debido al tamizaje temprano (37). En nuestro medio, donde el diagnóstico de HE se realiza en general en estadios más tempranos, la frecuencia relativa de cirrosis por HE en relación a otras causas es baja, inferior al 1 % (38).

Manifestaciones cardiovasculares

- **En los pacientes con HE se debe solicitar al momento del diagnóstico un electrocardiograma y un ecocardiograma Doppler.**
- **En estadios iniciales de la enfermedad el ecocardiograma convencional puede ser normal, mientras que el realizado con técnica de speckle tracking puede mostrar alteraciones incipientes de la función miocárdica.**
- **La RM T2* cardíaca es el método de elección para cuantificar la sobrecarga de hierro en el miocardio.**
- **La flebotomía ha demostrado beneficio tanto en los estadios iniciales como avanzados de la enfermedad cardiovascular.**

La principal responsable de la morbimortalidad cardiovascular es la aterosclerosis (42). Si bien desde la investigación básica y aplicada surgen datos que destacan el rol del hierro en la peroxidación lipídica, su presencia en el interior de la placa ateroesclerótica y su capacidad de inducir disfunción endotelial (que mejora con el descenso de los niveles de hierro), los estudios anatopatológicos y epidemiológicos no han podido demostrar de manera concluyente una asociación clara entre la HE y

la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (43-44). Se ha descrito la presencia de arritmias cardíacas en enfermedades que cursan con sobrecarga de hierro. Los mecanismos propuestos se basan en la capacidad del hierro de alterar la duración del potencial de acción (presumiblemente por su acción sobre canales de membrana), de inducir OS, inflamación y disfunción mitocondrial. Estos datos se hallan bien documentados por la investigación preclínica así como en pacientes con talasemia B, aunque gran parte de la evidencia disponible no analiza el rol de los factores confundidores como la presencia de disfunción miocárdica o del propio OS en la génesis de las arritmias. La evidencia en pacientes con HE es escasa (45-46). Cuando el exceso de hierro satura las proteínas de depósito y transporte, este ingresa sin control a los cardiomiositos. Se conocen al menos 5 vías de acceso, pero solamente una vía de eliminación, la FPN. Este desbalance entre vías de ingreso y egreso podría explicar, al menos en parte, la particular susceptibilidad del tejido miocárdico a la sobrecarga de hierro (47). El exceso de hierro aumenta la susceptibilidad celular a los daños provocados por el OS. Al inhibir la enzima SERCA2 (del inglés Sarco/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase 2), cuya función es bombear calcio (Ca^{2+}) desde el citosol hacia el interior del retículo sarcoplásmico/endoplásmico, aumenta el ingreso de calcio al miocito, lo cual genera alteraciones tanto en la contracción como en la relajación muscular. Además, otros efectos del OS son el daño en la membrana mitocondrial con disminución de la producción de energía (ATP), alteración del ADN y activación de fibroblastos con el consiguiente aumento de fibrosis (43,47).

La HE es una enfermedad por depósito que compromete todas las cavidades cardíacas, comienza por el ventrículo izquierdo, continúa por el derecho, la aurícula izquierda y finalmente la aurícula derecha. El mayor depósito de hierro se produce en las capas subepicárdicas. El compromiso de las fibras miocárdicas más exteriores justificaría una alteración de la deformación circunferencial y de la torsión ventricular en etapas tempranas de la enfermedad, aun cuando las fibras subendocárdicas que contribuyen a la deformación longitudinal, podrían estar menos afectadas o, incluso, preservadas. Esta relación entre el gradiente de depósito miocárdico de hierro (de epicardio a endocardio) y la mecánica ventricular puede explicar las alteraciones cardíacas funcionales que pueden observarse mediante el análisis de la deformación miocárdica (strain) con la ecocardiografía Doppler speckle tracking (26,43,48). Se describen dos formas o estadios evolutivos del compromiso miocárdico en HE. En etapas tempranas, se pueden observar aumento de los espesores parietales del ventrículo izquierdo, asociado a diversos grados de disfunción diastólica, que luego puede progresar a la dilatación de cavidades izquierdas y derechas con disfunción sistólica. Desde el punto de vista clínico, una vez que se presenta la insuficiencia cardíaca, hay un rápido deterioro que, en algunos casos, podría ser controlado por el tratamiento con flebotomías (48).

El diagnóstico clínico de la miocardiopatía por sobrecarga de hierro, además de los signos y síntomas específicos de HE, se sospecha por la presencia de palpitaciones, dolor torácico, disnea así como signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. El electrocardiograma es fundamental para la búsqueda de arritmias o trastornos de la conducción auriculoventriculares o intraventriculares que hagan pensar en miocardiopatía.

El ecocardiograma Doppler es el estudio de imagen cardíaca de primera línea en estos pacientes. En estadios iniciales de la enfermedad, el examen ecocardiográfico convencional puede no mostrar alteraciones. Shizukuda y col., evaluaron 43 pacientes con HE, de los cuales la mitad eran de reciente diagnóstico, y el resto se encontraban en tratamiento con flebotomías. Ambos grupos se

encontraban asintomáticos y se compararon con una población control. No se observaron diferencias en la función diastólica y sistólica entre ambos grupos mediante el estudio con doppler (49). Sin embargo, otros estudios en portadores de HE recientemente diagnosticados, evaluados mediante ecocardiografía speckle tracking mostraron que la mecánica ventricular evidenció compromiso significativo de la rotación, el giro y la torsión y, en menor medida, del longitudinal. Al estudiar la función auricular, en pacientes de similares características, se comprobó, a pesar de no presentar diferencias en el tamaño y parámetros volumétricos de la aurícula izquierda, que estos tenían una disminución significativa del strain longitudinal durante las fases de reservorio y conducto, y del strain rate durante la fase de conducto con lo cual se puede inferir un compromiso incipiente de la función miocárdica auricular (27,48,50-51). Por otro lado, en un grupo de enfermos luego de un año de tratamiento con flebotomía se observaron mejoras sutiles, aunque significativas en el strain radial, el tiempo de relajación isovolumétrico y en la fuerza de la aurícula izquierda, lo que demostraría que aún en etapas precoces de la enfermedad, la flebotomía tiene repercusión a nivel cardíaco (51).

La resonancia magnética (RM) es la única técnica no invasiva que permite cuantificar las concentraciones miocárdicas de hierro. Su presencia disminuye los tiempos de relajación de T1, T2 y T2*, siendo esta última secuencia el parámetro más robusto, validado y reproducible para realizar el diagnóstico y seguimiento de la miocardiopatía por sobrecarga de hierro (52). Se considera que una RM T2* cardíaca con un valor <20 ms es compatible con un depósito significativo de hierro (18). Este estudio se debería solicitar en HE si se detecta una sobrecarga severa de hierro hepático o miocardiopatía.

Diabetes mellitus

- **En los pacientes con DM tipo 2 (DM2), si la FTs está elevada, se debe investigar el metabolismo del hierro.**
- **En HE con fibrosis hepática avanzada o en tratamiento flebotomías, la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) se considera el estándar para confirmar DM.**
- **El abordaje terapéutico de la DM2 en pacientes con HE sigue los mismos principios generales que en personas sin sobrecarga de hierro. Sin embargo, se desaconseja el uso de sulfonilureas por su efecto sobre las células β .**
- **En los pacientes con cirrosis, el tratamiento de la DM debería adecuarse a la función hepática determinada por el score de Child Pugh.**

La DM es un trastorno metabólico crónico caracterizado por hiperglucemia persistente, secundaria a un déficit absoluto o relativo en la secreción de insulina y/o de un grado variable de resistencia periférica a su acción. Los criterios diagnósticos para DM son: glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas poscarga (75 g) (PTOG), HbA1c ≥ 6.5 % y glucemia al azar ≥ 200 mg/dl en presencia síntomas cardinales o crisis hiperglucémica (53). Aproximadamente el 1 % de los casos de DM son secundarios a HE. Por otro lado, hasta un 65 % de los pacientes con HE pueden desarrollar DM si la sobrecarga de hierro progresiona sin tratamiento adecuado. El exceso de este oligoelemento en órganos como páncreas, hígado y músculo esquelético genera alteraciones fisiopatológicas que comprometen la función insulínica, provocando fallas en la secreción de insulina, resistencia periférica y central. Este proceso de sobrecarga férrica interfiere con los mecanismos

normales de producción y acción de la insulina, y puede llevar a un estado de hiperglucemia crónica (54).

La acumulación de hierro en los islotes de Langerhans provoca fibrosis en el tejido pancreático. Este proceso ocurre a través de los TfR y el transportador de metales divalentes 1 (DMT-1) y genera especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas, a su vez, inducen la apoptosis de las células β , resultando en hiperglucemia. Además, los depósitos de hierro en tejidos periféricos, como el músculo esquelético y el hígado, también generan ROS. Este exceso de ROS altera la señalización posreceptor de los receptores de insulina, lo que contribuye a desarrollar resistencia a la insulina tanto a nivel central como periférico (55).

En la DM secundaria a HE también hay un aumento patológico del glucagón con la consecuente elevación de la glucemia y resistencia a la insulina. Otro componente del trastorno glucémico es la fibrosis hepática por HE, que aumenta la resistencia a la insulina y promueve la disfunción de las células β pancreáticas, lo que provoca una escalada de la hiperglucemia.

La HbA1c, que refleja la memoria glucémica de aproximadamente las últimas diez semanas, solamente debe emplearse si el paciente no presenta anemia significativa. El tratamiento con flebotomías frecuentes, puede ocasionar ferropenia, lo que provoca una sobreestimación de los valores de HbA1c; por lo tanto, su medición en estos escenarios pierde precisión diagnóstica, pudiendo generar falsos positivos o negativos por lo que la PTOG se considera el estándar óptimo para confirmar DM, al evaluar directamente la respuesta glucémica postprandial.

El tratamiento de la HE con flebotomías, en la fase inicial de la disglucemia favorece la recuperación de la función de las células β , lo que a su vez contribuye a restablecer la homeostasis de la glucosa. El abordaje terapéutico de la hiperglucemia debe seguir las guías para el tratamiento de la DM2, con excepción de las sulfonilureas. Estos fármacos son muy efectivos para reducir la glucemia pero con el tiempo favorecen la apoptosis de las células β , hecho que sumado a la apoptosis provocada por los depósitos de hierro lleva a la sugerencia, según opinión de los autores, de evitar este tipo de drogas en la terapia de la hiperglucemia en los pacientes con HE (54,56).

Manifestaciones osteoarticulares

- **La sobrecarga de hierro puede afectar el sistema osteoarticular.**
- **La HE debe ser considerada en pacientes con artralgias o artritis, especialmente en <40 años, con afectación de las articulaciones metacarpofalángicas (MCP) y tobillos en forma simétrica sin antecedentes traumáticos.**
- **Se debe considerar en el diagnóstico diferencial la HE cuando hay calcificación articular y fibrocartilaginosa, especialmente en rodillas, muñecas, caderas, codos y hombros así como la presencia de condrocalcinosis generalizada.**
- **La flebotomía tiene una eficacia limitada en el control de las manifestaciones articulares.**
- **Se debe investigar osteoporosis al diagnosticar HE y, luego, cada 2 años.**

La sobrecarga sistémica de hierro en la HE induce artropatía a través de múltiples mecanismos. El exceso de hierro cataliza la formación de radicales libres, provocando sensibilización de condrocitos a la ferroptosis, disfunción mitocondrial con liberación de ADN proinflamatorio y degeneración cartilaginosa progresiva (57-58).

La HE puede causar daño articular, generando cambios degenerativos en el cartílago, afectación del hueso subcondral y, eventualmente, la formación de quistes grandes, osteofitosis y osteoporosis. También se ha observado cierto grado de inflamación sinovial, así como depósitos de cristales de pirofosfato de calcio (CPPD) y condrocalcinosis (59).

Las manifestaciones músculo esqueléticas de la HE incluyen artralgias, artritis, pseudogota, osteoporosis y, en algunos casos, tendinitis, bursitis y síndrome del túnel carpiano. La artrosis secundaria a HE es la forma clínica más frecuente y, hasta en un 50 % de los casos, es la primera manifestación de la enfermedad, lo cual puede retrasar su diagnóstico.

En una cohorte de 2851 pacientes con HE, el 44 % reportó artralgias y el 65 % de los sintomáticos presentó signos de artritis (60). La enfermedad afecta varias articulaciones, siendo las MCP especialmente características. Los signos radiográficos incluyen osteofitos en forma de gancho, erosiones marginales, quistes óseos y condrocalcinosis, siendo las rodillas y muñecas las más frecuentemente afectadas (61). Las presentaciones clínicas más comunes son monoartritis o poliartritis simétrica, y en algunos casos, la afección puede extenderse al esqueleto axial (57).

El diagnóstico de HE puede retrasarse debido a su similitud con otras enfermedades articulares, como la osteoartritis o la artropatía por depósito de cristales. Un estudio mostró que el retraso diagnóstico en pacientes con dolor articular promediaba los 9 años (57). Aunque aún no está claro si la condrocalcinosis es exclusiva de la HE o secundaria a la artrosis, la afectación de articulaciones menos habituales, como tobillos, muñecas y MCP, es orientativa. En la articulación del tobillo las lesiones típicas incluyen quistes óseos y adelgazamiento del cartílago articular, que pueden detectarse precozmente mediante RM, especialmente en la región subastragalina (63). La artritis reumatoide (AR) debe diferenciarse de la HE, ya que presenta mayor dolor nocturno y rigidez matutina. La HE muestra escasa elevación de reactantes de fase aguda, con positividad para factor reumatoideo (11.5 % vs. 65.6 % en AR) y anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (1.1 % vs. 58.1 %) significativamente menor (64). Otro hallazgo, como ya se mencionó, es la mayor prevalencia de osteoporosis en los portadores de HE. En el estudio de Banfield y col., la mayor prevalencia se observó en aquellos con fibrosis-cirrosis (HR: 1.71, IC95 %, 1.11 - 2.64) (65). También puede ser secundaria a hipogonadismo (66). Se debe realizar densitometría ósea basal y cada 2 años, independientemente del estadio de fibrosis en los individuos con HE (66).

Las calcificaciones aparecen en el cartílago articular o en el fibrocartílago con una frecuencia que oscila entre el 20 % y 60 %. Los sitios anatómicos mayormente afectados son rodillas, muñecas, tobillos, MCP, síntesis del pubis, discos intervertebrales, caderas y hombros, y son indistinguibles de la condrocalcinosis idiopática por pirofosfato de calcio (67). Para el diagnóstico correcto es indispensable contar con el resto de las manifestaciones clínicas de la HE. El inconveniente se plantea cuando las manifestaciones músculo esqueléticas son la primera e incluso la única manifestación. Otra patología que puede tener manifestaciones similares es la enfermedad de Wilson, por depósito de cobre (67).

La flebotomía, tratamiento de elección para la HE puede ayudar a disminuir las artralgias y prevenir la progresión de la enfermedad articular, aunque no revierte la artropatía establecida (62). Para el manejo del dolor y la inflamación articular pueden ser efectivos los antiinflamatorios no esteroideos. La colchicina puede ser útil durante los episodios agudos (pseudogota), probablemente debido a la deposición de pirofosfato de calcio. Las infiltraciones intraarticulares con esteroides pueden ser

consideradas para el manejo de la inflamación articular, aunque la evidencia es limitada, y en algunos casos de mayor afectación, esteroides sistémicos siempre en la menor dosis y por el menor tiempo posible para evitar eventos adversos. Es recomendable mantener la movilidad articular y la función muscular. En casos de artropatía avanzada, especialmente en caderas y rodillas, el reemplazo articular puede ser necesario (65).

Disfunción sexual

- **La disfunción sexual es una complicación poco reconocida y frecuentemente subestimada en las personas con HE.**
- **La principal causa de la disfunción sexual es el hipogonadismo hipogonadotrópico.**
- **La disfunción sexual puede ser de la libido, eréctil, infertilidad, orgásrica y hormonal.**
- **En las mujeres posmenopáusicas, la disfunción sexual no ha sido estudiada.**

La disfunción sexual es una complicación poco reconocida y frecuentemente subestimada en pacientes con HE. Se estima que alrededor del 6.4 % de los portadores de HE experimentan esta condición, según el estudio de cohorte más grande publicado (68). Este porcentaje aumenta en los estadios avanzados de la enfermedad (69). La disfunción sexual en pacientes con HE se asocia principalmente al depósito de hierro en la hipófisis, lo que genera hipogonadismo hipogonadotrópico por alteración en la producción de las hormonas gonadotróficas luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) (70-71). Adicionalmente, la acumulación de hierro en el aparato reproductor y otros factores pueden exacerbar este cuadro.

Manifestaciones clínicas y mecanismos

Las manifestaciones clínicas tienen un amplio espectro que incluye la disfunción eréctil, causada por daño vascular y neuronal secundario a la acumulación de hierro que afecta la irrigación y la inervación del tejido eréctil; disminución de la libido, provocada la disminución de los niveles de testosterona y otras hormonas sexuales, debido a la disfunción del eje hipotálamo-hipofisario. También se puede observar infertilidad, debido a que el hierro depositado en los testículos altera la espermatogénesis y la calidad del semen, generando oligospermia o azoospermia así como disfunción orgásrica relacionada con neuropatía periférica por toxicidad del hierro y desequilibrios hormonales.

Factores relacionados con la disfunción sexual

La disfunción sexual en pacientes con HE es de origen multifactorial. Los principales factores involucrados incluyen: a) el grado de sobrecarga de hierro, una mayor acumulación de este, especialmente a nivel hipofisario y gonadal, se asocia con una mayor prevalencia de hipogonadismo y alteraciones en la función sexual; b) edad avanzada, el riesgo de disfunción sexual se incrementa con la edad, en parte por la mayor frecuencia de comorbilidades y por la progresión natural de la enfermedad; c) coexistencia de enfermedades crónicas, patologías frecuentes en la HE, como DM, pueden contribuir a la disfunción sexual a través de mecanismos vasculares, metabólicos y neurológicos; d) tratamientos médicos, ciertos fármacos utilizados en la terapia de las manifestaciones clínicas de la HE o sus comorbilidades pueden tener efectos adversos sobre la función sexual; e) factores psicológicos, el estrés, la ansiedad y otros factores emocionales pueden impactar negativamente en la salud sexual; f) enfermedad hepática avanzada, la fibrosis hepática y la

cirrosis, comunes en casos no tratados de HE, se asocian con disfunción hormonal y sexual y d) compromiso cardíaco, la insuficiencia cardíaca puede afectar negativamente tanto la función sexual como la calidad de vida. Los pacientes con HE y disfunción sexual deben ser evaluados de forma integral, idealmente con un enfoque multidisciplinario que incluya al especialista en urología.

Evaluación y tratamiento de la disfunción sexual en hemocromatosis

Es fundamental realizar una historia clínica detallada y un buen examen físico para identificar síntomas así como factores que puedan contribuir a la disfunción sexual. Inicialmente se debe investigar los niveles de las hormonas LH, FSH, testosterona y testosterona libre. Alteraciones en los resultados de estas orientan a realizar de estudios específicos por el urólogo y otros especialistas (doppler peniano, inyección intracavernosa de trimix-alprostadil, fentolamina y papaverina-, evaluación psicológica y test de rigidez nocturna) (72). La terapia de la disfunción sexual en la HE incluye diferentes opciones entre las que se incluyen reemplazo hormonal mediante la administración de testosterona por diferentes vías, tales como inyecciones intramusculares, parches transdérmicos o geles. Es imperativo realizar un seguimiento regular de los niveles hormonales y evaluar la respuesta clínica al tratamiento. Esto incluye la monitorización de los posibles efectos adversos, como la exacerbación de la sobrecarga de hierro, ya que el aporte exógeno de testosterona puede incrementar la absorción intestinal de hierro. También se pueden considerar fármacos para la disfunción eréctil como los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) (sildenafil, tadalafil y vardenafil). Estas drogas incrementan el flujo sanguíneo al pene, facilitando la erección. Debe monitorearse el estado cardiovascular, ya que algunos pacientes pueden tener riesgos asociados. Otra opción puede ser la inyección intracavernosa de trimix. Eventualmente, también se puede utilizar dispositivos de vacío. En algunos casos, puede ser beneficioso combinar diferentes enfoques terapéuticos para mejorar la eficacia del tratamiento (72-74).

Infecciones

- **La HE es un trastorno en el que la mayor disponibilidad de hierro es responsable de la pérdida de resistencia a ciertas infecciones por siderófilos (bacterias, virus y hongos).**
- **Dos especies de bacterias, *Vibrio vulnificus* y *Yersinia enterocolitica*, producen infecciones con riesgo letal.**
- **Los pacientes con HE deben evitar el contacto de las heridas con agua de mar y la manipulación directa de pescados o mariscos de agua salada crudos.**

El hierro no se encuentra fácilmente disponible en los tejidos debido a su unión con proteínas en los fluidos tisulares. Estas proteínas son la Tf en el plasma y en la linfa, y la lactoferrina, en las secreciones externas y en las mucosas. Dichas proteínas aseguran que la concentración de hierro libre sea prácticamente cero. Este fenómeno es esencial para garantizar las propiedades bactericidas y bacteriostáticas del plasma y otros fluidos tisulares para la resistencia a las infecciones (75). El hierro es un oligoelemento esencial para el crecimiento, la supervivencia y la virulencia de la mayoría de los microorganismos. Durante los procesos infecciosos, los patógenos despliegan mecanismos especializados para captar hierro del huésped, fenómeno conocido como "piratería del hierro". Como respuesta, el organismo activa mecanismos de la inmunidad innata, denominados "inmunidad nutricional", que tienen como objetivo limitar la disponibilidad de hierro en las mucosas, plasma,

líquido extracelular y macrófagos. Esta estrategia restringe el acceso de los microorganismos a un nutriente vital para su replicación, aunque puede comprometer la eritropoyesis como efecto secundario. (75). La HEP es una hormona clave que integra las señales del estado del hierro y la presencia de infecciones, coordinando respuestas protectoras del huésped. Durante la infección, la HEP induce la "hipoferremia de la infección", reduciendo la disponibilidad de hierro plasmático como mecanismo innato para limitar el crecimiento de patógenos extracelulares dependientes de este metal, previniendo así infecciones severas y sepsis (76-79). Los microorganismos, en especial los siderófilos, han desarrollado estrategias como la producción de sideróforos para captar hierro del huésped y prosperar en nichos ricos en hierro. Durante la inflamación o infección, se activa la síntesis de HEP a través de señales como IL-6 y BMP, lo que lleva a la degradación de FPN, impidiendo la liberación de hierro al plasma favoreciendo su almacenamiento ligado a FT (80). En los trastornos con sobrecarga de hierro, como HE y talasemia, estas defensas se ven comprometidas, aumentando la susceptibilidad a infecciones por bacterias siderófilas que pueden resultar letales, incluso cuando habitualmente son de baja patogenicidad. Este mecanismo subraya la importancia de la homeostasis del hierro en la inmunidad y el control de infecciones (76-79). En la HE la STf aumenta y el NTBI puede estar disponible, lo que aumenta la amenaza de infecciones por bacterias siderófilas, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella multocida*, *Vibrio vulnificus*, *Clostridium perfringens* y *Candida albicans*. Un estudio en el Reino Unido mostró que el riesgo de infecciones de la piel y del tracto urinario es mayor entre los hombres homocigotos C282Y, así como las infecciones del tracto respiratorio y sepsis. Los hallazgos fueron más pronunciados en los hombres que en las mujeres (81-82). Los defectos en la homeostasis del hierro y el suministro de hierro a las células inmunes pueden asociarse con secuelas crónicas en el contexto de la inflamación (Ej.: el síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus 2 y COVID-19 prolongado). La replicación del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) también depende del hierro e, in vitro, la interacción HEP-FPN influye en el crecimiento viral. Además, el aumento de la concentración de hierro en los individuos infectados con VIH-1, y en particular el mayor nivel de hierro en los macrófagos, se correlaciona con un mal pronóstico, con progresión de la enfermedad y promoción de la replicación de este virus (83). Dos especies de bacterias "siderófilas" producen infecciones con riesgo letal, *Vibrio vulnificus* y *Yersinia enterocolitica* (84). *V. vulnificus* es una bacteria gram negativa y halófila, presente en aguas marinas cálidas, que puede infectar a los humanos mediante la ingestión de mariscos crudos o el contacto con heridas expuestas al agua. Es especialmente letal en personas con sobrecarga de hierro, con una mortalidad del 20 a 50 %, debido a su rápida proliferación y producción de toxinas que causan endotoxemia grave. La infección se presenta como septicemia, gastroenteritis o heridas infectadas, siendo la septicemia la forma más grave (84-85). *Y. enterocolitica* es una bacteria gram negativa que puede causar infecciones graves en pacientes con sobrecarga de hierro predisponiendo a bacteriemia y complicaciones como abscesos hepáticos y esplénicos, neumonía, meningitis, celulitis, artritis séptica, osteomielitis y endocarditis. Aunque rara en Argentina, su virulencia aumenta en presencia de hierro libre y quelantes como la desferroxamina, ya que normalmente no puede crecer en suero humano con Tf insaturada. La infección suele adquirirse por ingestión de agua o alimentos contaminados. En personas sin sobrecarga de hierro generalmente se presenta como

gastroenteritis autolimitada. En algunos casos, la infección por *Y. enterocolitica* ha sido el primer indicio para diagnosticar hemocromatosis (82,86).

Hepatopatías con sobrecarga secundaria de hierro.

Síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólica/Esteatosis hepática metabólica – Hepatitis virales – Alcoholismo

Síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólica

- **El síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólica (DIOS) - esteatosis hepática metabólica (MASLD) se caracteriza por presentar una sobrecarga secundaria de hierro.**
- **Se diagnostica por un aumento de FTs con STf normal o mínimamente elevada (<45 %) en un portador de MASLD.**
- **La biopsia hepática se debería realizar si se sospecha la presencia de otra enfermedad concomitante, si hay discordancia bioquímica-Imagenológica o cuando no se puede realizar una RM.**
- **En pacientes con DIOS-MASLD no se recomienda la flebotomía.**

El DIOS en pacientes con MASLD ha sido reportado entre un 15 % y 35 %, asociando FTs elevada y STf normal o levemente elevada con ferremia normal (87-88). En el DIOS los depósitos totales de hierro están aumentados y se asocian con una secreción disminuida de la insulina pancreática e insulinorresistencia periférica y hepática aumentadas (89).

La alteración del metabolismo del hierro en el DIOS es probablemente la consecuencia de un proceso multifactorial y dinámico, desencadenado por una dieta excesivamente rica en grasas, facilitado por cofactores ambientales y genéticos, e implica una interacción entre el hígado y el tejido adiposo visceral. Estudios en modelos animales evidencian que la sobrecarga hepática de hierro incrementa el OS, activa inflamósomas y provoca balonización hepatocelular (90). La acumulación de hierro podría agravar el pronóstico en pacientes con MASLD, aunque es aún un tema controversial ya que no todas las publicaciones coinciden en esta aseveración (91). El patrón de depósito hepático en DIOS puede ser hepatocelular, reticuloendotelial (SER) o mixto. El depósito en el SER fue asociado inicialmente a un peor pronóstico (mayor fibrosis, inflamación portal y balonización) comparado con el hepatocelular. Sin embargo, dos estudios con un importante número de pacientes y bien diseñados, uno italiano y otra estadounidense, coincidieron en una relación débil entre el contenido de hierro hepático y el desarrollo de fibrosis en 587 y 849 pacientes, respectivamente, con la actualmente denominada MASLD. Además, divergieron en la localización del hierro responsable de dicha asociación. Para Valenti et al., el hierro hepatocítico se vinculó con mayor fibrosis que el hierro reticuloendotelial, el cual incluso tendría un efecto protector. Para Nelson et al., solamente el hierro reticuloendotelial se asoció a un significativo mayor riesgo de fibrosis. Esta discrepancia podría explicarse por el bajo nivel de riesgo observado y las diferencias en las características de los pacientes italianos y estadounidenses, como el índice de masa corporal y la severidad de la esteatohepatitis (91-92). El hierro en estas células contribuiría al daño hepático mediante aumento del OS, apoptosis y ferroptosis. Esta última, como ya se mencionó, es una forma de muerte celular dependiente de hierro vinculada a la progresión de la enfermedad hepática (93). Por otro lado, una

dieta elevada en grasas puede disminuir la expresión de HEP, favoreciendo la acumulación de hierro hepático y el daño tisular en pacientes con MASLD (94). Estos hallazgos resaltan la importancia del metabolismo del hierro en la fisiopatología y evolución de la enfermedad hepática metabólica. Los mecanismos de sobrecarga de hierro en pacientes con MASLD permanecen inciertos. Se observa un aumento de la absorción duodenal de hierro por regulación ascendente del DMT-1, a pesar de niveles elevados de HEP sérica. Esto sugiere una resistencia a la HEP, que impide su función inhibitoria sobre la entrada de hierro celular (94).

Si bien no se ha demostrado una asociación entre los genotipos HFE y la MASLD, las mutaciones H63D homocigotas y C282Y/H63D heterocigotas se observan con mayor frecuencia en pacientes con insulinorresistencia y sobrecarga de hierro (DIOS), aunque su papel patogénico permanece incierto. La saturación de transferrina (STf) elevada se asocia con un riesgo 2-3 veces mayor de HCC en MASLD. Sin embargo, estudios caso-control indican que si bien los depósitos de hierro son más comunes en cirrosis por MASLD con HCC, no hay evidencia longitudinal que confirme una relación causal entre sobrecarga de hierro y HCC en estos pacientes (95).

En resumen, la interacción entre metabolismo del hierro, resistencia a la HEP y factores genéticos requiere una mayor investigación para establecer su impacto en la progresión de la MASLD y el riesgo de complicaciones.

El estudio del metabolismo del hierro constituye el primer paso en la evaluación de una posible sobrecarga férrica. Como se mencionó previamente, en estos casos suele observarse una FTs elevada, habitualmente <1000 ng/ml, y una STf normal o levemente aumentada (<45 %) (96-97). Si bien la biopsia hepática (BH) continúa siendo el estándar de referencia para determinar tanto la sobrecarga de hierro como el grado de fibrosis hepática, la RM T2* ha emergido como una herramienta no invasiva con alta correlación con la histología, permitiendo la cuantificación simultánea de depósitos férricos y esteatosis hepática (12,98).

Para evaluar la fibrosis, la BH sigue siendo el método de elección. No obstante, en pacientes con FTs >1000 ng/ml y elevación de transaminasas, la elastografía hepática puede ser considerada como una alternativa no invasiva. En este contexto, valores ≥ 13.9 kPa se han asociado con fibrosis avanzada. Sin embargo, este método no ha sido validado específicamente en esta población, y presenta limitaciones importantes, dado que en hasta un 40 % de los casos los resultados pueden ser indeterminados o inválidos (99). En estos contextos, así como en casos de sospecha de enfermedad hepática concomitante, discordancia clínico-bioquímico-radiológica, imposibilidad de evaluar la fibrosis mediante métodos no invasivos o contraindicación para RM, la BH debe considerarse como procedimiento diagnóstico de elección (99).

Tratamiento del DIOS

El tratamiento de la sobrecarga de hierro en pacientes con MASLD busca reducir el hierro corporal y revertir el daño hepático. Aunque la flebotomía disminuye la FTs y el hierro intrahepático, los resultados clínicos son inconsistentes. Un ensayo aleatorizado demostró mejoría histológica, pero estudios posteriores no confirmaron beneficios bioquímicos en el DIOS, observándose además baja adherencia y aumento de la fatiga en un porcentaje significativo de pacientes (100-101). Por ello, la flebotomía no se recomienda de forma rutinaria. El manejo debe centrarse en un enfoque integral orientado a la reducción de peso, mejoría de la insulinorresistencia y control de las comorbilidades metabólicas (102-103).

Hepatitis virales crónicas – Enfermedad hepática alcohólica

- **La sobrecarga de hierro en pacientes con hepatitis virales crónicas y/o enfermedad hepática alcohólica (EHA) puede influir en la progresión de la hepatopatía, en la aparición de cirrosis y HCC.**
- **En estos pacientes, se debe estudiar el metabolismo del hierro.**
- **En el paciente con hepatitis viral crónica o EHA asociado a HE, la periodicidad así como el método de estudio para evaluar la fibrosis hepática, invasivo o no invasivo, es todavía controversial.**
- **La abstinencia alcohólica y el tratamiento antiviral son fundamentales para el manejo terapéutico.**

Sobrecarga de hierro en hepatitis crónicas virales

La sobrecarga de hierro hepático es un hallazgo frecuente en pacientes con hepatitis viral crónica por virus B (HBV) y virus C (HCV), observándose en el 35 % al 42 % de los infectados por HCV, con depósitos de hierro en hepatocitos y células de Kupffer (104-105). Su papel en la progresión de la enfermedad sigue siendo controvertido, aunque se postula que la acumulación de hierro podría agravarla —mediante OS —, aumentando el riesgo de cirrosis y HCC (106).

Fisiopatología de la acumulación de hierro hepático en las hepatitis virales crónicas

El exceso de hierro en el hígado se considera una fuente importante de ROS, que dañan lípidos, proteínas y ADN, favoreciendo la activación de las células estrelladas hepáticas y la consecuente fibrosis por deposición de colágeno (104). Estudios en modelos transgénicos han demostrado que proteínas del virus de hepatitis C (HCV) disminuyen la expresión de HEP, lo que incrementa la FPN y promueve una mayor acumulación hepática de hierro debido a un aumento en la absorción intestinal y liberación por macrófagos (107). En pacientes con HCV, los niveles de ARN mensajero de HEP se correlacionan positivamente con la carga de hierro hepático, indicando una regulación adaptativa de la HEP frente a las reservas de hierro. No obstante, algunos estudios sugieren que la sobrecarga de hierro también podría derivar del daño y recambio acelerado de hepatocitos (108). La acumulación de hierro es más frecuente en pacientes con cirrosis, afectando tanto a hepatocitos como a células reticuloendoteliales. Aunque el mecanismo exacto de la sobrecarga de hierro en hepatitis C no está completamente dilucidado, la evidencia respalda una asociación clara entre HCV y acumulación hepática de hierro, la cual podría contribuir a la progresión hacia fibrosis avanzada y cirrosis (104,109).

Evaluación de pacientes con hepatitis virales crónicas y ferritina sérica elevada

En aquellos individuos con infección crónica por virus hepatotrópico se recomienda investigar del metabolismo del hierro como parte de su evaluación. En la valoración inicial debe incluirse la medición de FTs y STf. En caso de presentar una FTs >200 ng/ml en mujeres y >300 ng/ml en hombres y mujeres posmenopáusicas y STf >45 % se recomienda continuar su evaluación y cuidado según lo recomendado en la discusión en el apartado algoritmo diagnóstico en pacientes con sobrecarga de hierro. Una FT normal con STf <45 % excluye sobrecarga de hierro con un valor predictivo negativo del 97 % (165).

Los portadores de heterocigosis doble (H63D/C282Y) u homocigosis H63D tienen un menor riesgo de desarrollar una sobrecarga significativa de hierro, pero se ha reportado fibrosis avanzada en pacientes con enfermedades hepáticas concomitantes (como HCV) y con otros factores de riesgo, como el consumo significativo de alcohol y DM2 (2). Por lo tanto, la decisión de proceder con la flebotomía debe individualizarse en estos pacientes y basarse en los factores de riesgo. No se recomienda la flebotomía para la hiperferritinemia aislada sin una evaluación adicional (2).

Sobrecarga de hierro en enfermedad hepática por alcohol

La enfermedad hepática alcohólica (EHA) y la HE comparten algunas manifestaciones hepáticas y sistémicas, incluyendo hiperferritinemia y riesgo de progresión a cirrosis, por lo que la EHA debe considerarse en el diagnóstico diferencial de hepatopatías con sospecha de sobrecarga férrica secundaria (110-111).

La FTs refleja las reservas de hierro, pero también es un reactante de fase aguda. En la EHA, el alcohol induce aumento de FTs y HEP mediado por citoquinas proinflamatorias, lo que dificulta la interpretación de sus niveles. La hiperferritinemia en estos pacientes es inespecífica, pero su identificación en la práctica clínica es crucial, ya que la sobrecarga de hierro (presente hasta en 50 % de los casos) puede exacerbar el daño hepático y acelerar la progresión de la enfermedad (111). El alcohol aumenta la expresión del TfR1 y altera el metabolismo férrico en las células de Kupffer, favorece la acumulación de hierro en hepatocitos y tejido conectivo (112). A su vez, el exceso de hierro induce ferroptosis, activa células estrelladas hepáticas y promueve la secreción de factores proinflamatorios y profibróticos. Las células estrelladas activadas de forma persistente promueven la fibrosis hepática (104). El estudio de estos mecanismos podría permitir el desarrollo de biomarcadores y terapias dirigidas para modular la sobrecarga de hierro en la EHA.

En 1982, Chapman y cols, publicaron un estudio en el que determinaron las concentraciones de hierro hepático en 60 pacientes alcohólicos con enfermedad hepática, 15 con HE no tratada y 16 sujetos controles con enfermedad del tracto biliar. Las concentraciones medias de hierro hepático (en $\mu\text{g}/100\text{ mg}$ de peso seco) fueron significativamente mayores en los pacientes alcohólicos (156.4 ± 7.8 ; $p <0.05$) y en aquellos con HE (2094.5 ± 230.7 ; $P <0.01$) en comparación con los controles (53.0 ± 7.0). Se observaron concentraciones de hierro hepático $>140\text{ }\mu\text{g}/100\text{ mg}$ en 17 pacientes alcohólicos (29 %) y en todos los casos de HE (112).

Patrón del depósito de hierro en la enfermedad hepática por alcohol

En la EHA, el depósito de hierro ocurre tanto en hepatocitos como en células de Kupffer. Se han propuesto dos hipótesis principales sobre el patrón de distribución: la primera sugiere que en etapas iniciales el hierro se acumula predominantemente en hepatocitos, mientras que en fases avanzadas y fibrogénicas, el depósito es mayor en las células de Kupffer. La segunda hipótesis plantea que, en casos de sobrecarga secundaria como la EHA, el hierro se deposita inicialmente en el sistema reticuloendotelial y, tras su saturación, en los hepatocitos. A pesar de estas diferencias, ambas teorías coinciden en la afectación de ambos tipos celulares (113).

Hierro hepático, diagnóstico y pronóstico de la EHA

Actualmente no existe una prueba diagnóstica específica para confirmar la enfermedad hepática alcohólica (EHA). La determinación de la sobrecarga de hierro hepático no permite, por sí sola, establecer el diagnóstico de EHA ni de enfermedad hepática crónica, dado que la HE, la esteatosis hepática y la propia EHA pueden presentar aumento del contenido hepático de hierro. Sin embargo,

se ha documentado que la sobrecarga de hierro constituye un factor de mal pronóstico en la EHA (114). En los pacientes EHA al igual que en toda hepatopatía crónica se sugiere estudiar FTs y STf, identificar factores de confusión clínicos (alcoholismo, síndrome metabólico, inflamación) así como evaluación de factores de confusión biológicos: hemograma completo, proteína C reactiva, pruebas de función hepática, CPK, perfil lipídico y glucemia (114). En caso de FTs elevada y STf >45 % en dos determinaciones, se indica el estudio del gen HFE, cuando está disponible. El manejo de la hiperferritinemia secundaria se basa en el tratamiento de la causa subyacente.

La BH está indicada en presencia de FTs >1000 ng/m o elevación de ALT en ausencia de signos claros de cirrosis. Una LSM <6.4 kPa puede descartar fibrosis significativa. Los biomarcadores séricos no invasivos aún no están validados para estadificar la fibrosis en pacientes con sobrecarga de hierro hepática (114).

Hiperferritinemia. Diagnóstico diferencial

- **El nivel de FTs normal varía según el sexo, la edad y la etnia.**
- **La FTs es un marcador inespecífico de enfermedad sistémica, por ello es fundamental realizar su medición junto con la STf para discriminar si el paciente presenta sobrecarga de hierro.**
- **En individuos con STf >45 %, se deberá seguir el algoritmo específico para sobrecarga de hierro, asegurándose de investigar otras posibles causas de hepatopatías crónicas, como EHA o MASLD.**
- **En aquellos casos en los que la STf es normal, se recomienda evaluar otros reactantes de fase aguda que acompañen a la hiperferritinemia, ya que estos podrían proporcionar información adicional relevante para establecer diagnósticos diferenciales, como enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas.**
- **En pacientes con niveles de FTs >1000 ng/ml, es imperativo profundizar en los estudios etiológicos para identificar la causa subyacente.**
- **El descenso en los niveles de FTs luego de cambios en el estilo de vida reduce la probabilidad de una sobrecarga de hierro por HE.**

La ferritina (FT) es una proteína intracelular de 450 kDa formada por 24 subunidades capaces de almacenar hasta 4.500 átomos de hierro en forma de hierro-oxihidroxifosfato. Existen dos tipos de subunidades: H (heavy, FTH), con actividad ferroxidasa y mayor sensibilidad a estímulos inflamatorios, y L (light, FTL), más estable, abundante en hígado y bazo, y con mayor capacidad de almacenamiento. La proporción H/L varía según el tipo celular, el estado fisiológico y la respuesta inflamatoria. Durante la inflamación, predomina el incremento de FTH, lo que facilita el secuestro rápido de hierro y protege frente al daño oxidativo mediado por la reacción de Fenton (115). La elevación de la FTs se observa en diversas condiciones genéticas y adquiridas, con o sin sobrecarga de hierro. Entre un 80 y 90 % de los casos no se asocia a sobrecarga de hierro (115). Su aumento es frecuente en enfermedades infecciosas, reumatólogicas, autoinmunes y neoplásicas, aunque su papel en la patogenia, pronóstico y tratamiento de estas patologías no está completamente definido. En pacientes críticos, la hiperferritinemia se relaciona con la gravedad del cuadro clínico y suele integrarse en la evaluación diagnóstica y de seguimiento. Sin embargo, se considera un marcador

inespecífico de enfermedad sistémica, asociado a múltiples mecanismos fisiopatológicos que pueden coexistir (115-116).

Hiperferritinemia. Clasificación

En concordancia con lo observado en la práctica clínica, se ha propuesto dividir la hiperferritinemia en tres grupos: 1) Sin sobrecarga de hierro, 2) Entidades que pueden cursar con o sin sobrecarga de hierro y 3) Con sobrecarga de hierro.

1. Hiperferritinemia sin sobrecarga de hierro

1.1. Hiperferritinemia en la inflamación y en la autoinmunidad

La FTs es un reactante de fase aguda positivo ampliamente utilizado como biomarcador en condiciones inflamatorias. Su concentración sérica se eleva en respuesta a infecciones, enfermedades autoinmunes, neoplasias, artritis reumatoide y enfermedad renal crónica. Los reactantes de fase aguda, como la FTs, son sintetizados principalmente por hepatocitos y su producción aumenta durante procesos inflamatorios, a diferencia de los reactantes negativos cuya síntesis disminuye (117). En inflamaciones crónicas, se incrementa la síntesis de HEP, lo que provoca una disminución de la absorción intestinal de hierro y favorece su retención en macrófagos y tejidos, limitando su disponibilidad para la eritropoyesis (118). Este mecanismo puede contribuir al desarrollo de anemia ferropénica como una estrategia del organismo para restringir el hierro a agentes patógenos y células tumorales (119). La FTs ha demostrado correlación con la gravedad, progresión y mortalidad por COVID-19, y predice el riesgo de infecciones asociadas (120-121). Además de su papel como biomarcador, se le atribuyen funciones inmunomoduladoras sobre linfocitos T y B, mediadas parcialmente por IL-10, promoviendo la diferenciación de células T reguladoras e inhibiendo respuestas inmunes, con potencial implicancia en la progresión tumoral. La síntesis de FT puede ser inducida por prostaglandinas y citocinas inflamatorias, así como por la apoptosis celular, contribuyendo a la hiperferritinemia observada en enfermedades autoinmunes y neoplasias (122-123).

Síndromes hiperferritinémicos

Entre estos se destacan la enfermedad de Still del adulto, la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), el síndrome de activación de macrófagos (SAM), el síndrome antifosfolípido (SAF) catastrófico, la sepsis grave y el shock séptico. La enfermedad de Still del adulto se caracteriza por fiebre, artritis, rash y hepatoesplenomegalia, con hiperferritinemia significativa ($\geq 1000-3000$ ng/ml) en la mayoría de los casos, (124). La LHH y el SAM, se asocian a infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes, con niveles de FTs habitualmente superiores a 5000-10000 ng/ml, siendo parte de los criterios diagnósticos (125). El SAF catastrófico, forma grave con microtrombosis multiorgánica, en el que la respuesta inflamatoria incrementa los reactantes de fase aguda incluyendo la FTs (126). También el síndrome de Shoenfeld (ASIA): relacionado a exposición a adyuvantes (vacunas, implantes y agentes infecciosos), puede cursar con hiperferritinemia (127). La sepsis grave y el shock séptico cursan inicialmente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). La hiperferritinemia se asocia al SIRS y se ha observado que el incremento de la FTs va en paralelo con la severidad del cuadro clínico y con la mortalidad.

Hiperferritinemia en cáncer

La FTs se encuentra elevada en diversas neoplasias (mama, pulmón, hígado, neuroblastoma en niños y neoplasias hematológicas), correlacionando en algunos casos con pronóstico y resistencia

terapéutica, como en el cáncer de ovario. La elevación puede derivar tanto de la síntesis tumoral directa como de la respuesta inflamatoria del estroma. El hierro libre, al generar OS, podría tener un rol oncogénico; además, en la HE, el exceso de hierro se asocia a inmunosupresión mediada por disminución de linfocitos T CD4+ (128-132).

2. Hiperferritinemias con o sin sobrecarga de hierro

La hiperferritinemia asociada al síndrome metabólico es de etiología multifactorial, pudiendo presentarse con o sin sobrecarga de hierro, en función de múltiples variables clínicas y genéticas. Factores como la duración del síndrome, la presencia de DM, la edad, el sexo, el consumo de alcohol, la dieta, la microbiota intestinal y variantes genéticas que afectan el metabolismo del hierro modulan esta condición. Además del eje HEP-FPN, participan la inflamación crónica de bajo grado, el hígado y el tejido adiposo. La disfunción adiposa en la obesidad favorece la secreción de adipocitocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , PCR, fibrinógeno), elevando la FTs incluso sin acumulación significativa de hierro, reflejando el estado inflamatorio subclínico característico del síndrome metabólico (133). En la MASLD, la FTs elevada refleja el estado de inflamación subclínica así como liberación de FT por los leucocitos activados y la necrosis hepatocelular (134-135). La HEP, reguladora central del metabolismo del hierro, aumenta en presencia de hiperinsulinemia, inflamación y producción en el tejido adiposo, especialmente en obesidad severa (136). Un subgrupo de pacientes desarrolla el DIOS, caracterizado por depósito de hierro hepático, resistencia a la HEP y redistribución hacia el tejido adiposo visceral, favoreciendo la resistencia insulínica (91,137). En hepatopatías no hemocromatósicas, como la hepatitis alcohólica o viral, la hiperferritinemia refleja necrosis celular, alteración de la HEP y factores genéticos como mutaciones del gen HFE. La FTs, además de marcador inflamatorio, puede predecir progresión de fibrosis hepática avanzada (138).

Hiperferritinemias hereditarias

La síntesis de las subunidades H y L de la FT (FTH y FTL) está regulada a nivel postranscripcional por las proteínas reguladoras del hierro (IRP), las cuales se unen a los elementos sensibles al hierro (IRE) localizados en la región 5' no traducida (5'UTR) de los ARNm respectivos (139). Este mecanismo asegura el control fino de la producción de FT según la disponibilidad de hierro. Las mutaciones en los IRE pueden dar lugar a hiperferritinemias hereditarias con fenotipos variables. El síndrome de hiperferritinemia-cataratas, de herencia autosómica dominante, se caracteriza por niveles persistentemente elevados de FTs sin sobrecarga corporal de hierro y por el desarrollo precoz de cataratas bilaterales, resultado de la acumulación de FT en el cristalino. La desregulación de la síntesis de FTL secundaria a mutaciones en el IRE permite una producción excesiva de FT independiente de los niveles de hierro tisular (140-141). Además, se han descrito mutaciones puntuales en el IRE del ARNm de la FTH, como la variante heterocigota A49U, que afectan la actividad ferroxidasa de la FT, disminuyen su capacidad de almacenar hierro intracelular y conducen a sobrecarga de hierro, particularmente en hígado, páncreas y corazón. Esta forma de herencia dominante se asocia a aumento tanto de FTs como de los depósitos tisulares de hierro (142). Más recientemente, se han identificado nuevas formas de hiperferritinemia hereditaria sin sobrecarga de hierro asociadas a mutaciones bialélicas en el gen STAB1, con herencia autosómica recesiva, ampliando el espectro genético de las hiperferritinemias no asociadas a hemocromatosis clásica (143).

3. Hiperferritinemias con sobrecarga de hierro

Las hiperferritinemias con sobrecarga de hierro se clasifican en primarias y secundarias. Las primarias resultan de defectos genéticos que alteran la regulación del metabolismo del hierro como la HE y la enfermedad por FPN, mientras que las secundarias se asocian a trastornos congénitos de la eritropoyesis, hepatopatías crónicas o a causas iatrogénicas, como la administración parenteral de hierro (144).

3.1. Porfiria cutánea tarda

La porfiria cutánea tarda (PCT) es un trastorno del metabolismo del hemo caracterizado por deficiencia de la actividad hepática de la uroporfirinógeno decarboxilasa (UROD), responsable de la conversión de uroporfirinógeno III a coproporfirinógeno III. La mayoría de los casos, alrededor del 80 %, corresponde a la forma adquirida (tipo 1 o esporádica), mientras que la variante familiar (tipo 2) resulta de mutaciones autosómicas dominantes en el gen UROD. Existe también una forma esporádica con antecedentes familiares, sin mutación identificada (tipo 3), de baja frecuencia. La manifestación clínica requiere, además de la mutación, factores desencadenantes adquiridos como alcohol, tabaco, estrógenos, infección por los virus de la hepatitis C o VIH. La sobrecarga hepática leve a moderada de hierro está presente en más del 90 % de los casos, contribuyendo a la patogenia. La presencia de hiperferritinemia asociada a fotosensibilidad cutánea y disfunción hepática sugiere el diagnóstico de PCT. Mutaciones en los genes HFE (C282Y y H63D) se han asociado a mayor susceptibilidad, indicando el papel de factores genéticos adicionales no relacionados directamente con la síntesis de hemo. El diagnóstico se confirma mediante la detección de porfirinas urinarias carboxiladas elevadas (96).

3.2 Aceruloplasminemia

La aceruloplasminemia es un trastorno autosómico recesivo raro causado por mutaciones que generan disfunción o ausencia de ceruloplasmina, una ferroxidasa plasmática dependiente de cobre, esencial en la oxidación de Fe^{2+} a Fe^{3+} y en la exportación celular de hierro. Existen dos isoformas: una soluble, sintetizada en el hígado, que transporta la mayor parte del cobre plasmático, y otra de membrana, anclada al glicosilfosfatidil inositol (GPI), expresada en astrocitos, macrófagos, células pancreáticas, retinales y hepatocitos, cuya función es facilitar la exportación de hierro junto a la FPN. La pérdida de actividad de ceruloplasmina conduce a acumulación tisular de hierro y neurodegeneración, afectando principalmente cerebro, hígado, páncreas y retina. Clínicamente, se caracteriza por la tríada DM, retinopatía y manifestaciones neurológicas (ataxia, demencia, signos extrapiramidales), además de anemia ferropénica e hiperferritinemia. Aunque hay sobrecarga hepática, raramente progresiona a cirrosis. El diagnóstico se basa en la combinación de hiperferritinemia, anemia, ceruloplasmina sérica indetectable o muy baja y disminución de los niveles cobre sérico y urinario (145).

3.3. Hiperferritinemia en enfermedades neurodegenerativas

La hiperferritinemia se ha documentado en diversas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedades de Alzheimer, Huntington, Parkinson, epilepsia, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica. En estos trastornos, el aumento de FTs refleja la alteración del metabolismo férrico, probablemente asociado a procesos inflamatorios crónicos, OS y disfunción de las células gliales y neuronales. Paralelamente, existe un grupo de patologías neurodegenerativas raras denominadas neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro (NBIA), caracterizadas por depósitos excesivos de hierro en regiones específicas del cerebro, aunque los niveles FTs pueden ser normales

o bajos. Entre ellas, la NBIA tipo 3 (NBIA3) se vincula a mutaciones heterocigotas en el gen FTL, que codifica la subunidad L de la FT, comprometiendo el almacenamiento y homeostasis intracelular del hierro cerebral (146).

3.4. Hiperferritinemia en la sobrecarga secundaria de hierro.

La sobrecarga secundaria de hierro comprende un amplio espectro de enfermedades, hematológicas y hepáticas crónicas.

3.4.1 Anemias con sobrecarga de hierro

La hiperferritinemia es un hallazgo común en las sobrecargas de hierro secundarias a hemotransfusiones repetidas, denominadas anemias por sobrecarga de hierro, donde coexisten eritropoyesis ineficaz y baja producción de HEP. Este perfil se observa en síndromes talasémicos y mielodisplásicos, anemias sideroblásticas congénitas y diseritropoyesis (147). En la talasemia mayor o dependiente de hemotransfusiones, la sobrecarga de hierro es precoz, comprometiendo corazón, hígado y sistema endocrino; en formas no dependientes de transfusión, el acúmulo férrico ocurre más tarde y está mediado por la supresión de HEP inducida por la eritropoyesis ineficaz y la hipoxia. La fibrosis hepática ocurre en hasta el 45 % de los casos y la cirrosis en el 10 %, con riesgo de HCC incluso en ausencia de cirrosis (148-150).

En síndromes mielodisplásicos el hierro se acumula predominantemente en el hígado, con baja frecuencia ocasiona siderosis miocárdica, correlacionándose con la disminución de la sobrevida (151). En la anemia falciforme, el depósito hepático es frecuente (alrededor del 20 %) y la cirrosis ocurre en aproximadamente en el 10 % (152).

En talasémicos trasplantados con células madre, la sobrecarga de hierro hepática preexistente —derivada de la eritropoyesis ineficaz y las múltiples transfusiones— suele persistir tras el trasplante, favoreciendo la progresión de la fibrosis hepática (153). No obstante, la depleción regular y eficiente de hierro postrasplante, evaluada por elastografía, puede estabilizar o incluso revertir la fibrosis (154). Además, la sobrecarga de hierro puede desarrollarse incluso en ausencia de transfusiones, debido a la disminución de HEP secundaria a señales moleculares de hipoxia y a la eritropoyesis ineficaz, que aumenta la absorción intestinal de hierro. La eritroferrona, producida por precursores eritroides, suprime la HEP y favorece la sobrecarga de hierro. En modelos animales, su inhibición permite restaurar la producción de HEP y reducir la acumulación de hierro. En este contexto, el mitapivat, inhibidor de la eritroferrona, ha demostrado reducir tanto la anemia como la sobrecarga férrica, representando una prometedora opción terapéutica (155).

En pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, la combinación de administración parenteral de hierro, inflamación crónica y eritropoyesis deficiente contribuyen a la hiperferritinemia y al depósito hepático de hierro (60 % de prevalencia). En este grupo, la FTs y la STf no reflejan de forma confiable la sobrecarga tisular, siendo la biopsia hepática y la RM herramientas más precisas. Se desaconseja el uso rutinario de hierro cuando la FTs supera los 500 ng/ml o la STf es mayor al 30 %, debido al riesgo de toxicidad férrica.

Evaluación del paciente con hiperferritinemia

La hiperferritinemia constituye un hallazgo frecuente en la práctica clínica y requiere un abordaje diagnóstico sistemático para establecer su etiología, distinguir entre sobrecarga de hierro y mecanismos alternativos así como definir su manejo. La evaluación inicial debe incluir una detallada anamnesis personal, familiar y ocupacional, complementada con un exhaustivo examen físico. En la

mayoría de los casos, esta valoración inicial permite identificar la causa sin necesidad de procedimientos invasivos. Los antecedentes familiares son particularmente relevantes, dado que la presencia de HE en familiares de primer grado orienta hacia un origen genético y justifica la evaluación del metabolismo del hierro y la eventual determinación de mutaciones del gen HFE. La asociación de hiperferritinemia con cataratas orienta al síndrome hiperferritinemia-cataratas. Asimismo, antecedentes personales de transfusiones, hemólisis, uso de suplementos de hierro o exposición laboral a ferroaleaciones o humos de soldadura, deben ser cuidadosamente indagados (96).

En la anamnesis clínica es esencial valorar factores de riesgo de hepatopatía como consumo de alcohol, síndrome metabólico, enfermedades inflamatorias crónicas, neoplasias y otras causas de elevación secundaria de FTs. La coexistencia de hiperferritinemia y anemia puede sugerir hemoglobinopatías o anemias con sobrecarga de hierro, mientras que hallazgos cutáneos como las lesiones ampollares en dorso de manos orientan a PCT.

El examen bioquímico debe incluir la determinación del perfil férrico, repetido luego de 3 a 6 meses, evaluando tanto la FTs como la STf, marcador discriminatorio esencial. Valores persistentemente elevados de STf sugieren sobrecarga de hierro, incluso en ausencia de manifestaciones clínicas. No obstante, debe considerarse que en contextos inflamatorios, hepatopatías crónicas, neoplasias y procesos agudos, la STf puede permanecer normal o incluso disminuir, acompañada de anemia de trastornos crónicos, normocítica y normocrómica, con ferremia baja.

En aquellos con aumento de los niveles de FTs y STf $>45\%$ se debe realizar el estudio genético, dirigido inicialmente a las mutaciones del gen HFE. Si bien su baja penetrancia en algunas poblaciones ($\leq 25\%$) requiere, ante la ausencia de mutaciones, recurrir a métodos adicionales como la RM o la BH. La determinación de la concentración hepática de hierro mediante RM T2*, ha demostrado una buena correlación con la cuantificación histológica y permite evaluar además la carga férrica de otros órganos, como bazo, corazón y páncreas (158-159).

En pacientes asintomáticos con síndrome metabólico con FTs $<1000\text{ ng/ml}$ y STf normal, resulta adecuado implementar medidas higiénico-dietéticas y reevaluarlos a los 6 meses. La elevación persistente de FTs $\geq 1000\text{ ng/ml}$, incluso con STf normal, en ausencia de etiología definida, justifica estudios de cuantificación de hierro hepático con RM T2* y eventual biopsia, dado su asociación con riesgo aumentado de fibrosis hepática. El empleo de la elastografía en pacientes con sobrecarga de hierro no está aún validado. No obstante, en pacientes con FTs $\geq 1000\text{ ng/ml}$, una medición $<6.4\text{ kPa}$ tiene un buen valor predictivo negativo y ha sido propuesto para excluir fibrosis avanzada. Por el contrario, es predictivo de fibrosis avanzada los casos que presentan una medición $>13.9\text{ kPa}$ (160-161). La elastografía subdiagnosticaría la fibrosis hepática excepto en aquellos pacientes con un valor de FTs que excede los 1000 ng/ml.

Las formas severas de hiperferritinemia (FTs $>10000\text{ ng/ml}$) con STf normal o baja, suelen asociarse a patologías inflamatorias agudas graves (SAM, enfermedad de Still, falla hepática aguda), neoplasias o infecciones severas.

En situaciones donde no es posible establecer una etiología precisa, se recomienda un seguimiento periódico, prestando especial atención a la aparición de signos que orienten a enfermedades neoplásicas o autoinmunes. Entre los diagnósticos diferenciales también debe considerarse causas raras como la aceruloplasminemia.

A nivel fisiopatológico, la FT, además de su rol clásico como depósito intracelular de hierro, al participar activamente como reactante de fase aguda, incrementa en múltiples estados inflamatorios, neoplásicos, metabólicos y hepáticos crónicos. La elevación de la FTs refleja, en muchos casos, un estado inflamatorio subyacente más que una verdadera sobrecarga férrea. Por ello, la combinación de parámetros clínicos, bioquímicos, genéticos e imagenológicos resulta esencial para establecer el diagnóstico etiológico y orientar el tratamiento. En casos de hiperferritinemia sin sobrecarga de hierro claramente demostrada, y en ausencia de una etiología clara, es prudente adoptar una conducta expectante con monitorización clínica periódica antes de recurrir a métodos diagnósticos invasivos.

Laboratorio bioquímico en el diagnóstico

- **Para el tamizaje de HE debe estudiarse STf y FTs simultáneamente. La FTs no debe investigarse de forma aislada.**
- **Los puntos de corte para determinar sobrecarga de hierro son STf >45 % para ambos sexos y FTs >300 ng/ml en varones y mujeres postmenopáusicas y >200 ng/ml en mujeres premenopáusicas.**
- **La elevación de ambos parámetros puede producirse por causas secundarias de sobrecarga de hierro (síndrome metabólico, consumo de alcohol, entre otros), por lo que se sugiere realizar cuando están presentes modificaciones de los factores de riesgo y repetir los estudios en 2-3 meses.**
- **No se requiere ayuno previo a la extracción de la muestra de sangre.**
- **No se recomienda investigar HEP en el tamizaje o seguimiento de HE.**

Ferritina

La FTs puede medirse mediante ensayos radiométricos, no radiométricos y de aglutinación. Suele reportarse en ng/ml o μ g/l, los cuales son equivalentes. Ningún método parece ser superior a otro, y todos son aceptables. Para el seguimiento de los niveles de FTs en un individuo en particular, se recomienda utilizar el mismo método, con el fin de minimizar la variabilidad y no es necesario el ayuno previo a la extracción de la muestra de sangre (162). La mayoría de los laboratorios consideran que el límite superior normal de la FTs en hombres es 300–400 ng/ml, y en mujeres 150–200 ng/ml (163). Sin embargo, existen diferencias de estos valores dependiendo del sexo, la edad y la raza. Independientemente de la edad, aproximadamente el 20 % de los hombres adultos caucásicos en atención primaria tienen valores de FTs >300 ng/ml (164). Los niveles elevados de FTs pueden estar asociados a diversas situaciones clínicas. Por esta razón, cuando se utiliza como única determinación para evaluar sobrecarga de hierro, se observa una alta tasa de falsos positivos. Sin embargo, una FTs <200 ng/ml en mujeres premenopáusicas o <300 ng/ml en hombres y mujeres posmenopáusicas, en combinación con una STf <45 %, tiene un valor predictivo negativo del 97 % para excluir la sobrecarga de hierro (165). Entre las causas hepáticas más comunes de elevación de FTs, no asociadas a la HE, se encuentran la MASLD, la EHA y las hepatitis virales y entre las no hepáticas las enfermedades inflamatorias, los estados de anemia con sobrecarga de hierro (como talasemia o anemia de células falciformes), la administración de hierro parenteral y las neoplasias (2,81).

Saturación de transferrina

La STf es un índice que cuantifica el porcentaje de los sitios de unión de hierro que están ocupados en la Tf. Este parámetro se obtiene a través de la fórmula: **STf= [Ferremia/Capacidad total de fijación de hierro (CTFH o TIBC)] x 100**. Si no se dispone de la CTFH se puede estimar a partir de la Tf, aunque no es lo ideal, mediante la fórmula: **CTFH= Tf (mg/dl) x 1.25**. Existe consenso que en varones, un valor elevado de STf en hombres es >50 % y, en mujeres, >45 % (9). Al igual que la FTs, la STf puede generar falsos positivos. Estos son significativamente menores de los que ocurren con el uso de la FTs, y se observan en pacientes con cirrosis (especialmente descompensada), en individuos con baja Tf (anemia, síndrome de malabsorción) y en las injurias hepáticas agudas (81).

Hepcidina

La HEP es una hormona peptídica que se sintetiza en el hígado y regula el metabolismo del hierro, manteniendo el equilibrio entre reserva y consumo. Aunque una determinación de HEP inadecuadamente baja está implicada en la fisiopatología de la sobrecarga de hierro en la HE, actualmente tiene una utilidad diagnóstica limitada, porque los rangos de referencia dependen del ensayo y no se han establecido valores de referencia universales, por lo que no se recomienda por el momento su uso en la práctica habitual (2).

Tamizaje de hemocromatosis

La STf podría ser el estudio diagnóstico inicial en pacientes con sospecha de HE, ya que suele ser un parámetro precoz y muy sensible de sobrecarga de hierro. Un valor superior a 45 % identifica más del 98 % de los homocigotos mutados C282Y (166). Muy infrecuentemente puede ocurrir sobrecarga de hierro con STf normal, específicamente en algunos pacientes con HE no ligada al HFE (81). Evaluada de manera aislada, una elevación de STf >45 % tiene una sensibilidad del 94 % en hombres y del 73 % en mujeres para la detección de homocigotos para la mutación C282Y (10). Por otro lado, la FTs aislada >300 ng/ml en hombres tiene una sensibilidad del 88 %, y >200 ng/ml en mujeres tiene una sensibilidad del 57 %. Por ello, se recomienda ante la sospecha de HE estudiar conjuntamente FTs y STf (81).

Diagnóstico genético

- **En un individuo con sobrecarga de hierro la detección de la mutación homocigota C282Y confirma el diagnóstico de HE.**
- **La ausencia de mutaciones genéticas HFE no descarta HE.**
- **En familiares de primer grado de pacientes con HE con homocigosis doble C282Y, se debe investigar el metabolismo de hierro y el estudio genético.**
- **En familiares de primer grado de pacientes con HE sin homocigosis doble C282Y se debe evaluar sobrecarga férrica.**
- **En los casos mencionados anteriormente, si no presentaran sobrecarga de hierro se debe realizar controles cada 2 años.**
- **La heterocigosis H63D/C282Y tiene una menor penetrancia, por lo que hay investigar otras etiologías para la sobrecarga de hierro, considerando la influencia de modificadores genéticos y la posible implicancia de genes no HFE.**
- **En pacientes con sobrecarga de hierro que no presentan la homocigosis C282Y se sugiere realizar, si se dispone, estudios genéticos de tercer nivel para la búsqueda de mutaciones en el gen HFE y no HFE (SLC40A1, HAMP, HJV, TfR-2), y modificadores genéticos como BMP6, BMP2 y otros polimorfismos de nucleótido único (SNPs).**

En el algoritmo diagnóstico de HE el análisis genético de las mutaciones HFE constituye el segundo nivel de estudios luego de investigar el perfil de férrico (12).

El tipo más común de HE, observado en anglosajones, es el asociado a la mutación del gen HFE. La proteína HFE es un cofactor de los TfR-1 y TfR-2. La mutación HFE altera el correcto funcionamiento de ambos, y la HEP no se une adecuadamente al TfR-2 en respuesta a las concentraciones de hierro (167). Las mutaciones del gen HFE descriptas hasta el momento son C282Y/C282Y y C282Y/H63D. Según los estudios HEIRS, Emerge y la Cohorte de UK Biobank la penetrancia de la enfermedad es variable y aumenta con la edad, y principalmente en el sexo masculino, siendo significativamente mayor en la población con la mutación homocigota C282Y (17,37,168). El hallazgo de la homocigosis C282Y en presencia de sobrecarga de hierro hepática se considera suficiente para realizar el diagnóstico de HE mientras que en aquellos que no la presentan se sugiere realizar, si se dispone, estudios genéticos de tercer nivel para la búsqueda de mutaciones tanto en el gen HFE y como en el no HFE (SLC40A1, HAMP, HJV, TfR-2), modificadores genéticos como BMP6, BMP2 y otros polimorfismos de nucleótido único (SNPs), que puedan justificar la sobrecarga férrica al igual que otras hepatopatías asociadas (1). En nuestro medio, el porcentaje de mutaciones HFE en individuos con diagnóstico de HE oscila entre 6 % y 25 % en los casos confirmados por biopsia hepática (12-13).

Hemocromatosis No HFE

Este grupo de HE incluye las mutaciones de los genes HJV, HAMP y TfR-2. También se podría incluir las mutaciones asociadas a la enfermedad por FPN (SLC40A1) (81,167). Los SNPs o mutaciones hallados en pacientes con sobrecarga de hierro sin mutaciones del gen HFE es variable en las series publicadas, y no hay consenso en cuales son los que definen el diagnóstico de las diferentes formas de HE no HFE (169). Estos datos muestran el importante rol de la NGS como método para detectar las mutaciones no HFE, ya que permite investigar en forma simultánea diferentes genes y, eventualmente, encontrar nuevas variantes y estudiar genes modificadores del metabolismo del hierro que pudieran estar involucrados en la fisiopatología de la HE, así como asociaciones heterocigotas HFE-no HFE (28-29,169-171). Aunque el conocimiento del potencial patogénico de los hallazgos sigue siendo limitado, la NGS sería el método de elección para el estudio de este subgrupo de HE (170). En los pacientes en los que las variantes no HFE no son concluyentes para HE o en los que no se dispone de la metodología para hacerlo, la evaluación histológica en presencia de sobrecarga de hierro, sigue siendo el estándar de referencia para el diagnóstico de la enfermedad.

Diagnóstico por imágenes. Resonancia magnética de abdomen y musculoesquelética

- **Entre de los métodos disponibles por esta modalidad para la cuantificación del hierro hepático, la relaxometría R2* ha mostrado una correlación lineal con los resultados de biopsias hepáticas. Es rápida y reproducible. Ha sido validada mayormente en campos magnéticos 1.5 Tesla (T).**
- **La sobrecarga de hierro severa es limitada en la relaxometría R2* en campos magnéticos 3T. Además, en los casos de sobrecarga leve puede existir una sobreestimación.**

La RM es un método no invasivo que permite evaluar en un solo estudio la presencia de lípidos y de hierro así como su distribución macroscópica (evitando el error de muestreo por compromiso

heterogéneo) y subcuantificación. Por otra parte, si bien no es posible determinar la causa de la sobrecarga de hierro ni su distribución microscópica, permite también la detección en otros órganos como bazo y páncreas. Asimismo, la inclusión de secuencias específicas para la detección y cuantificación férrica son parte de un estudio multiparamétrico que permite evaluar otras características morfológicas y funcionales del hígado así como la valoración del abdomen incluyendo otros órganos, vasos y cavidad peritoneal (173-175). Los principales métodos validados para la detección y cuantificación de hierro mediante RM incluyen la evaluación de la relación de intensidad de señal entre el hígado y otro órgano de referencia y las técnicas cuantitativas basadas en relaxometría (medición de los tiempos de relajación)

Relación de la intensidad de señal (Signal Intensity Ratio)

Este método consiste en la adquisición de múltiples secuencias eco de gradiente (mayor susceptibilidad a la presencia de hierro), de manera que se obtienen varias imágenes que permiten valorar en cada una la señal del parénquima hepático y la señal de otro tejido, típicamente los músculos paraespinales para evaluar la caída de la señal en forma relativa a la señal de la musculatura (159,176). Esta técnica tiene como ventajas que no precisa un software especial por lo que puede ser llevado a cabo en equipos 1.5T estándares. Es reproducible y ha sido validado, principalmente en Europa. Una de las desventajas es la limitación del rango dinámico a valores de hasta 350 umol/g (aproximadamente 1.9 mg/g) lo que limita su precisión ante casos de sobrecarga de hierro severa por saturación (177). La experiencia con esta metodología en equipos 3T es limitada.

Relaxometría

Los métodos que emplean la cuantificación de la relajación tisular longitudinal y transversal (TS1 y TS2) y transversal aparente (TS*) o sus inversas R2 y R2* son los más precisos para la cuantificación de hierro hepático. La relaxometría TS* es un método ampliamente empleado y validado en la estimación de hierro intrahepático en ensayos clínicos. Los parámetros de adquisición y el posprocesamiento se hacen en forma remota (www.resonancehealth.com) lo cual garantiza su reproducibilidad y el control de calidad (172). La relaxometria TS* consiste en secuencias especialmente diseñadas para obtener valores medidos en unidades de tiempo (s y 1/s) eliminando o mitigando factores de confusión. Por otra parte, estas secuencias permiten evaluar en una apnea la cantidad de grasa mediante un mapa conocido como la densidad protónica de la fracción grasa (PDFF por sus siglas en inglés) y el T2* o su inversa R2* (Tabla 3). Múltiples estudios han demostrado una correlación lineal entre la concentración intrahepática de hierro estimada por este método con las obtenidas por biopsias hepáticas (176-179)

También ha sido demostrada su robustez y reproducibilidad en equipos de diferentes marcas y campos magnéticos (179-180). Un meta-análisis incluyendo 20 estudios, realizado por Sariggiani et al, reportó una sensibilidad en un rango entre 0.00 a 1.00 (mediana 0.94) y una especificidad en un rango entre 0.50 a 1.00 (mediana 0.92). En un análisis por subgrupos tanto la relaxometria basada en T2 SE y T2* GRE mostraron muy buena precisión diagnóstica (sensibilidad de 0.90 y 0.96, y especificidad de 0.87 y 0.80 respectivamente) para identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones secundarias al hierro o que requieran tratamiento (>7 mg/g por peso seco de hígado) (179).

En relación con la conversión del valor obtenido (T2 y T2* o sus respectivas

inversas R2 y R2*), diferentes autores han descrito fórmulas de conversión que han sido calibradas con resultados de biopsias hepáticas (175,177-181). Si bien el empleo de un resonador de 3T aporta mayor sensibilidad para la detección de hierro en casos de sobrecarga leve, existe el potencial de sobrestimación en casos de sobrecarga de hierro severa. El trabajo de Hernando et al, basado en múltiples centros y equipos de 1.5T y 3T de diferentes marcas reportó resultados correlacionables empleando una fórmula de corrección de los resultados en campos magnéticos de los dos tipos de intensidad relevantes para la práctica clínica diaria (180).

Evaluación de la patología musculoesquelética

- **La identificación temprana a través de los métodos por imágenes del compromiso osteoarticular en los pacientes con HE es crucial para el diagnóstico y tratamiento.**
- **Los métodos de imágenes que aportan información son la radiografía, la tomografía computada (TC), la RM y densitometría ósea.**
- **La afección musculo esquelética puede presentarse durante toda la enfermedad incluso en pacientes con buena adherencia en la fase de mantenimiento.**

Arropatía

La artropatía es una de las manifestaciones más comunes de la HE y, a menudo, afecta a las articulaciones de los tobillos, muñecas y metacarpofalángicas (principalmente la segunda y tercera). También puede involucrar otras articulaciones, como rodillas y cadera, aunque con menor frecuencia (200-201). La artropatía se manifiesta clínicamente con dolor, rigidez y, en etapas avanzadas, limitación funcional. La condrocalcinosi se observa en un alto porcentaje de pacientes con HE. Esta condición puede llevar a una degeneración articular más acelerada y se asocia con episodios de sinovitis intermitente y dolor agudo en las articulaciones afectadas (202). Cada método diagnóstico aporta información valiosa para la identificación de alteraciones específicas de la HE y su diferenciación de otras patologías.

Las radiografías son la primera modalidad de imagen empleada en la evaluación de pacientes con sospecha de artropatía por HE (203). Entre los hallazgos más relevantes se incluyen condrocalcinosi, estrechamiento del espacio articular y osteofitos. La TC permite una visualización más detallada de las calcificaciones en el cartílago articular, lo cual es particularmente útil para confirmar la presencia de condrocalcinosi y osteoartritis en casos sospechosos (204). La RM es útil para evaluar tanto el componente articular como los tejidos blandos circundantes, proporcionando información sobre la afectación sinovial y el cartílago articular (205).

Patología ósea

Los pacientes con HE tienen un riesgo elevado de fracturas, especialmente en la cadera y columna vertebral, debido a la debilidad ósea provocada por la acumulación de hierro y la osteoporosis. La densitometría ósea es el método preferido para evaluar la densidad mineral ósea (DMO) en HE. Los pacientes con HE suelen tener una disminución de la DMO en huesos largos y columna vertebral por lo que deben ser evaluados cada 2 años independientemente del estadio de fibrosis (206).

Diagnóstico histológico

- La biopsia hepática continúa siendo el estándar de referencia para el diagnóstico de HE sin mutaciones HFE, así como para la estadificación y búsqueda de enfermedades concomitantes.
- El patrón de distribución del hierro en la HE es característico y permite sospechar la enfermedad, incluso en estadios tempranos. Sin embargo, no es patognomónico, por lo que su hallazgo debe ser correlacionado con los datos clínicos, de laboratorio y estudios genéticos.
- La biopsia hepática también es especialmente útil en pacientes con comorbilidades (enfermedad hepática alcohólica o MASLD) o cuando hay discordancia entre los genotipos HFE y los parámetros

Características histológicas del depósito de hierro en el hígado.

La biopsia hepática continúa siendo el estándar de referencia para el diagnóstico de HE sin mutaciones HFE, así como para la estadificación y búsqueda de enfermedades concomitantes. Se requiere que la muestra obtenida por BH sea adecuada (sigue las mismas recomendaciones generales): realizarla con aguja calibre 16G, 2-3 cm de longitud y con al menos 11 espacios porta completos para poder interpretarla correctamente (24). El informe del patólogo debe incluir el patrón histológico de la sobrecarga hepática de hierro según el score de Scheuer et al (183). También debe reportar el estadio de fibrosis, si es un patrón compatible con HE así como la ausencia o presencia de inflamación. El resultado se debe correlacionar con la clínica, el laboratorio y los estudios genéticos para una correcta interpretación (182).

El patrón histológico de la sobrecarga hepática de hierro se determina de acuerdo con el compartimento celular donde se acumula y se correlaciona con la etiología de la enfermedad. Debido a que pequeñas cantidades de hierro pueden ser difíciles de visualizar con la tinción hematoxilina-eosina, es importante realizar técnicas histoquímicas para detectarlo. La más comúnmente utilizada es la tinción con azul de Prusia de Pearls, que resalta los gránulos de hemosiderina en azul. Debido a que el hígado normal es negativo para el hierro tenible, cualquier tinción positiva requiere mención e interpretación por el patólogo. Los patrones de depósito de hierro pueden afectar a las células parenquimatosas (hepatocitos y células de los conductos biliares) así como a las células mesenquimales (endoteliales, macrófagos y de Kupffer). Su abundancia y distribución celular a menudo difieren de una zona a otra. Existen tres tipos de sobrecarga hepática según la distribución celular y lobulillar de los depósitos de hierro: parenquimatoso, que es la observada en la HE; mesenquimatoso, más frecuentemente asociada a las sobrecargas de hierro secundaria y la enfermedad asociada a FPN; y mixta, en casos de sobrecarga severa de hierro, hepatopatía crónica y afecciones multifactoriales (182). La evaluación de los patrones de distribución puede orientar sobre la etiología de los trastornos de depósito de hierro.

Gradación del depósito de hierro

Existen diversos sistemas para la clasificación histológica del depósito parenquimatoso de hierro hepático en la HE. La mayoría se fundamenta en el principio de que el grado aumenta conforme se incrementa la cantidad de oligoelemento y la afectación progresiva desde los hepatocitos de la zona 1 (periportal) hasta extenderse a la zona 3 (pericentral). Estos sistemas de gradación se basan en una combinación de los aumentos de microscopía requeridos para identificar los gránulos de

hemosiderina y en el gradiente de distribución acinar, o bien en la distribución dentro del lobulillo hepático. El sistema de clasificación propuesto por Scheuer (183) puntuá el depósito hepatocelular de hierro en una escala de 1 a 4, que va desde una acumulación mínima (grado 1) hasta un depósito difuso que compromete todo el lobulillo y elimina el gradiente característico (grado 4).

Determinación de la concentración de hierro hepático

La clasificación histológica basada en la hemosiderina, si bien es muy útil, no es tan confiable como la medición del contenido real de hierro para el cual se utiliza un método colorimétrico o espectrofotometría de absorción atómica. La determinación de la concentración de hierro se puede realizar utilizando tejido fresco o fijado con formol. Dado que la acumulación de hierro puede ser heterogénea en el hígado, se prefiere el tejido fijado porque permite al patólogo asegurar la calidad de la muestra, es decir, seleccionar principalmente parénquima, evitando cicatrices o áreas capsulares (184).

Histología de la hemocromatosis

La histología de la HE HFE ha sido muy bien descrita (185). El patrón clásico es la presencia de hierro predominante en las células parenquimatosas con relativa preservación de macrófagos y células endoteliales (Figuras 2). El daño crónico por hierro en el hígado no es inflamatorio. El hallazgo de un infiltrado inflamatorio portal significativo debe plantear dudas sobre el diagnóstico de HE o sugerir la posibilidad de dos procesos patológicos no relacionados. En las primeras etapas de la HE HFE, el aumento del hierro teñible se encuentra principalmente en los hepatocitos de las zonas acinares 1 y 2. A medida que aumenta el nivel de hierro, se afecta la zona acinar 3. Con la progresión posterior, la intensidad de la tinción de hierro en todos los hepatocitos aumenta y hay un “derrame” hacia las células de Kupffer y otras células (185).

Diagnósticos diferenciales

La mayoría de los casos de HE en países anglosajones están relacionados con el gen HFE. Cuando esta mutación resulta negativa –frecuente en nuestro medio- se debe considerar la posibilidad de una mutación no HFE si el cuadro clínico hace sospechar HE. Además de esta, se debe considerar otras enfermedades como talasemia, hemotransfusiones repetidas, infusiones de hierro, anemia sideroblástica, hepatopatía alcohólica, DIOS, cirrosis terminal o porfiria cutánea tarda (182).

Estadificación no invasiva de la fibrosis hepática en hemocromatosis

- **Actualmente, no se dispone de una recomendación basada en la evidencia para el uso de métodos no invasivos para evaluar la fibrosis en pacientes con HE.**
- **Los scores no invasivos FIB-4, APRI y la elastografía de transición con vibración controlada (VCTE) podrían utilizarse en la evaluación de la fibrosis en HE.**
- **Cuando no hubiera acceso a la VCTE ni a la biopsia hepática se considera como alto riesgo para enfermedad hepática crónica avanzada compensada (cACLD) a aquellos pacientes con FTs ≥ 1000 ng/ml, plaquetas $\leq 200.000/\text{mm}^3$ y AST-ALT aumentadas.**
- **La elastoresonancia (RME) no está validada para estadificar la fibrosis en HE, dada la interferencia del hierro en este estudio.**

Como ya se mencionó la biopsia hepática es el método estándar de referencia para el diagnóstico y pronóstico de la HE, ya que la identificación temprana de la fibrosis avanzada y cirrosis es crucial para guiar estrategias apropiadas de seguimiento y tratamiento. Sin embargo, no está exenta de

riesgos y la distribución heterogénea puede resultar en una subestimación del estadio de fibrosis. Por otro lado, no permite una evaluación fácil, dinámica y sencilla de la progresión o regresión de la misma (186).

En los últimos años se han desarrollado modalidades no invasivas basadas en un enfoque biológico o físico para la detección y estadificación de la fibrosis en distintas enfermedades hepáticas crónicas. Pocos estudios han validado el rendimiento de estos métodos específicamente en HE, pero los datos disponibles sugieren que los puntos de corte para el diagnóstico de fibrosis avanzada podrían ser menores en esta entidad que en las hepatitis virales crónicas, la enfermedad hepática relacionada con el alcohol y la esteatosis hepática metabólica (187).

Métodos basados en un enfoque biológico

Los marcadores indirectos, FTs ≥ 1000 ng/ml, niveles elevados de AST y plaquetas $\leq 200.000/\text{mm}^3$, mostraron predecir fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes con HE. Guyader et al, evaluaron estas variables no invasivas en 197 pacientes franceses con HE con homocigosis C282Y con biopsia hepática (fibrosis avanzada/cirrosis: 26 %). Estos hallazgos fueron validados con una cohorte canadiense (n: 113). La prevalencia de fibrosis avanzada fue extremadamente baja (1-3 %) en aquellos con FTs < 1000 ng/ml. Además, al excluir hepatomegalia y aumento de AST, no se evidenció ningún paciente con fibrosis avanzada (188). Posteriormente, Beaton et al, evaluaron 193 pacientes canadienses (cirrosis: 14 %) y los resultados fueron validados en 162 franceses (165). Valores de FTs ≥ 1000 ng/ml, con niveles de AST mayores al nivel superior normal y plaquetas $\leq 200.000/\text{mm}^3$, mostraron predecir cirrosis en aproximadamente el 80 % de los estudiados. La FTs fue la variable más significativa para la predicción negativa y positiva de cirrosis. Ningún paciente con FTs < 1000 ng/ml (61 % de la muestra) presentaba cirrosis. En cuanto a la predicción positiva, la precisión diagnóstica mejoró significativamente con la adición del recuento de plaquetas y la elevación de las transaminasas. Así, en la cohorte canadiense, utilizando solo el criterio de FTs ≥ 1000 ng/ml, el 36 % de los pacientes identificados tenían cirrosis. El valor predictivo positivo (VPP) mejoró al 66.7 % con la adición del recuento plaquetario y al 77.3 % al incluir las tres variables (llegando al 90 % en la validación externa) (165). En otro estudio también fue evaluada la combinación de estos parámetros y un 30 % de los cirróticos no fue detectado (188). Los scores de fibrosis tienen la ventaja de poder repetirse con frecuencia, proporcionando una evaluación continua de la progresión de la fibrosis (189-194).

El score FIB-4 es el mejor evaluado para la determinación de la fibrosis en enfermedad hepática crónica, pero la evidencia disponible en HE también es limitada (81). Estudios recientes han evaluado la utilidad de este y del FIB-4 en pacientes con HE. En 181 individuos homocigotas C282Y con fibrosis avanzada/cirrosis (19 %) evaluados en un centro de Australia a los que se les había realizado biopsia hepática, los scores APRI > 0.44 y FIB-4 > 1.1 detectaron fibrosis hepática avanzada y cirrosis con una precisión del 81 %. Estos valores indican que los umbrales para el diagnóstico de fibrosis avanzada en HE son menores que los observados en otras enfermedades hepáticas crónicas (81).

Por otra parte, la evaluación del score APRI luego del tratamiento predijo que el 87 % de los pacientes con fibrosis avanzada al diagnóstico, disminuyó a F1-2, sugiriendo los autores que la realización de este método en forma rutinaria sería clínicamente útil para evaluar la fibrosis luego del tratamiento. De todas maneras estos datos requieren validación con estudios prospectivos con biopsias pareadas (160).

Métodos basados en un enfoque físico. Elastografía

Hasta el momento, pocos estudios y con un número reducido de pacientes, han evaluado la utilidad de los métodos de elastografía en pacientes con HE. Ninguno de ellos ha utilizado la medición por ultrasonido (ARFI).

En 2008, Adhoute et al. publicaron el primer estudio prospectivo en pacientes con HE (n:57) con el objetivo de evaluar la utilidad de la VCTE, comparándolo con un grupo control (n: 46) que no presentaba fibrosis por biopsia hepática y tampoco enfermedad hepática crónica, pero con valores de ALT elevados (74.3 ± 63.7 , $p <0.0001$) tomando como referencia scores no invasivos (APRI, Hepascore, Fibrotest, FIB-4, GUCI, Forn y Lok) (195). Estos autores observaron que el 22.8 % (n:13) presentaba una mediana de rigidez hepática (LSM) >7.1 kPa, y que el grupo control sin fibrosis por histología presentaba valores de LSM menores al mencionado (4.9 kPa, r: 2.6-7.0 kPa), sugiriendo como punto de corte 7.1 kPa para excluir y predecir fibrosis significativa (195). Posteriormente, un estudio prospectivo realizado por Legros et al., evaluó la utilidad diagnóstica de la VCTE comparada con la biopsia hepática (n:77), de los cuales el 80.5 % (n:62) presentaba fibrosis ≤ 2 y 19.5 % (n:15) fibrosis avanzada (F3-4) (99). Observaron que el 62.3 % (n:38) presentaba valores <6.4 kPa y que en ningún caso tenían fibrosis avanzada con una sensibilidad y especificidad para excluirla del 100 % y 84 % respectivamente (AUROC 0.97), con un VPN del 100 % logrando una identificación altamente precisa de aquellos que no la tenían. A su vez, al evaluar la utilidad de la VCTE para fibrosis avanzada tomando como punto de corte de 13.9 kPa, la sensibilidad fue relativamente baja (64 %) perdiendo la posibilidad de estadificar adecuadamente el 20 % (5/15); pero con una especificidad del 100 % (VPP 100 %- VPN 90 %) (90). Por lo tanto, para la evaluación del grado de fibrosis, según la evidencia se sugiere definir a los enfermos con cirrosis según criterios clínicos y en aquellos que no los tienen efectuar una VCTE, con los siguientes puntos de corte: **LSM <6.4 kPa: bajo riesgo de fibrosis, no es necesario realizar biopsia hepática, LSM 6.4-13.9 kPa: dudoso, efectuar biopsia hepática y con LSM >13.9 kPa, sugestivo de fibrosis avanzada no es necesario el estudio histológico** (90).

Elastografía por resonancia magnética

Un reciente metaanálisis en el que se incluyeron 16 estudios demostró que la MRE es superior al ARFI y al VCTE, con una sensibilidad y especificidad del 94 % (IC 95 % 0.89–0.97) y 95 % (IC 95 % 0.89–0.98), respectivamente para el diagnóstico de fibrosis $F \geq 2$, AUROC 0.98 (IC 95 % 0.96–0.99). Sin embargo, de los 1616 pacientes analizados ninguno presentaba HE (196). La RME presenta limitaciones importantes debido a su escasa disponibilidad y elevado costo. En pacientes con sobrecarga de hierro moderada a severa, la baja intensidad de señal hepática en la secuencia GRE-MRE es una causa frecuente de falla técnica, con una tasa cercana al 30 % (197). Ghoz et al, evaluaron esta relación en una cohorte con 67.5 % de pacientes con HE (n=64) y observaron tasas de falla del 87 %, 92 % y 95 % para valores de $T2^* \leq 10$ ms, ≤ 8 ms y ≤ 6 ms, respectivamente. Concluyeron que el aumento de la sobrecarga férrica se asocia directamente con una mayor probabilidad de falla en la MRE (197). Estudios realizados en pacientes con sobrecarga secundaria mostraron valores discordantes entre sí y controversiales, sugiriendo que la sobrecarga de hierro podría incrementar los valores de rigidez hepática (198-199). Por otra parte, dado que los puntos de corte de la RME son diferentes a los ARFI-VCTE para los diferentes estadios de fibrosis, es necesario realizar estudios que validen estos métodos en HE.

Algoritmo diagnóstico de la sobrecarga de hierro en nuestro medio

Se debe solicitar el perfil de hierro a aquellos individuos que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- **Historia familiar de HE.**
- **Alteración del hepatograma, enfermedad hepática crónica, cirrosis y HCC.**
- **Artropatía de la 2º-3º articulación MCP y/o tobillo; astenia, miocardiopatía hipertrófica, arritmias, hipogonadismo, disminución de la libido y DM con FTs elevada.**
- **El diagnóstico de HE se sustenta en presencia de sobrecarga de hierro por laboratorio (y/o RM T2*) y detección de la mutación homocigota del gen C282Y o por sobrecarga de hierro por laboratorio y biopsia hepática cuando no se dispone de RM y no se detecta homocigosis C282Y.**

Como se ha mencionado se debe realizar el perfil férrico cuando un individuo presenta: antecedente de historia familiar de HE, artropatía de la 2º-3º articulación MCP y/o tobillo; astenia, miocardiopatía hipertrófica, arritmias, hipogonadismo, disminución de la libido y DM con FTs elevada así como en aquellos con alteración del hepatograma, enfermedad hepática crónica, cirrosis y HCC. Un hemograma normal con perfil férrico que muestra una Stf >45% y Fts por encima del valor normal (estudio de laboratorio de primer nivel) orienta al diagnóstico presuntivo de HE, independientemente de su condición de asintomático o sintomático. Se continúa con el estudio de segundo nivel, la búsqueda de mutaciones del gen HFE. La presencia de una homocigosis C282Y confirma el diagnóstico de HE. Sin embargo, en la Argentina como ya se mencionó, la detección de la mutación homocigota C282Y del gen HFE es mucho menos frecuente que la observada en los países anglosajones. Por esta razón, cuando no se detecta la mutación mencionada o no se dispone del estudio genético o se detectasen mutaciones heterocigotas en presencia de marcadores bioquímicos de sobrecarga férrica, se debe recurrir a la RM T2*, procedimiento con una elevada sensibilidad y especificidad para detectar y cuantificar sobrecarga de hierro hepática. Los pacientes con sobrecarga confirmada en al menos dos oportunidades en los análisis de sangre en un periodo de 3 a 6 meses, y ausencia de la homocigosis C282Y deberían ser derivados a centros con experiencia para evaluar – cuando se dispone- la realización de estudios genéticos de tercer nivel para la búsqueda de mutaciones en los genes HFE y no HFE (SLC40A1, HAMP, HJV, TfR-2), modificadores genéticos como BMP6, BMP2 y otros SNPs mediante NGS (2,10,30,81).

De todas maneras, si no se puede acceder a la RM y/o a los estudios genéticos de 3º nivel, la biopsia hepática continúa siendo el estándar de referencia para confirmar el diagnóstico de HE (12-13,30). Es clave determinar el estadio de fibrosis que presenta el paciente al momento del diagnóstico. Los métodos no invasivos score APRI y FIB-4 y VCTE ya fueron discutidos, con sus ventajas y limitaciones así como la indicación del estudio histológico, por lo que se presentan en el algoritmo diagnóstico adaptando a nuestro medio lo propuesto Guías de Práctica Clínica en HE de Sociedades de Hepatología de Europa, de Estados Unidos y del Pacífico Asiático (Figura 3) (2,11-13, 31,81).

Tratamiento

- **La flebotomía es el tratamiento de elección por su accesibilidad y bajo costo.**

- La eritroaféresis de grandes volúmenes (EA) ofrece una reducción de la sobrecarga de hierro más eficiente en los pacientes con HE, ya que se requiere de un menor número de procedimientos, a un mayor costo y con disponibilidad limitada en la Argentina.
- El tratamiento se debe monitorear con el estudio los niveles de FTs debiéndose incluir el hemograma, ferremia, Tf y STf, para evaluar el impacto que tiene la terapia.
- La toxicidad del hierro persiste mientras los niveles de FTs son ≥ 100 ng/ml.
- Cuando el portador de HE tiene una contraindicación para flebotomías y EA se puede emplear terapias de segunda línea como los quelantes de hierro (desferroxamina, deferiprona y deferasirox).

Cada unidad de sangre extraída de un donante normal contiene entre 450 ml y 500 ml, por lo que el volumen eritrocitario recolectado oscila entre los 180 y 250 ml, que a razón de 1 mg de hierro por mililitro de glóbulos rojos representa una expoliación de alrededor de 180 mg a 250 mg de hierro por unidad colectada (207-208). El tratamiento habitual de la HE ha sido históricamente, y continúa siendo, la flebotomía periódica. Cuando se inician en estadios tempranos se cambia la historia natural de la enfermedad, se previenen los efectos de la sobrecarga de hierro y permite a estos pacientes tener una expectativa de vida similar a la población general (81,209).

En un individuo con HE el volumen y la frecuencia de las flebotomías deben ser adecuados a la edad, sexo, peso y estado clínico. Para aquellos con sobrecarga severa de hierro las extracciones de sangre deberían ser de 500 ml, con una frecuencia semanal, hasta disminuir los niveles de FTs a un nivel entre 50 y 99 ng/ml (periodo de inducción). La EA es una alternativa en pacientes con daño de órgano blanco y niveles muy elevados de FTs, ya que permite una reducción más rápida de los depósitos de hierro y de la fatiga (209). Es una buena alternativa a la flebotomía y ha demostrado también ser costo-efectiva en la fase de inducción, ya que se requieren menos intervenciones, y puede ser una opción cuando está disponible. La EA es un método isovolémico de eliminación selectiva de eritrocitos, en el cual se extrae sangre total del paciente y se somete a centrifugación para separar los glóbulos rojos del plasma. Posteriormente, el plasma es reinfundido al individuo lo que permite la devolución de componentes sanguíneos importantes, como proteínas plasmáticas, factores de coagulación y plaquetas, lo que reduce el impacto hemodinámico del tratamiento.

Diversos estudios han demostrado que la EA puede normalizar la FTs en un período más corto y con menos procedimientos que la flebotomía convencional. Esta se puede realizar cada 2 a 3 semanas, e incluso se puede acortar este intervalo con el uso eritropoyetina recombinante humana (210-211). Si la masa globular extraída es ≤ 500 ml no es necesario la expansión de volumen luego del procedimiento. Publicaciones recientes destacan que la EA disminuye la fatiga y los parámetros séricos de hierro de manera más rápida y efectiva así como menos cambios hemodinámicos que la flebotomía en HE (213-214). En nuestro medio no es de fácil acceso por los elevados costos del procedimiento y la poca disponibilidad del equipamiento necesario. Tanto las flebotomías como la EA se deben realizar en bancos de sangre, centros de plasma, centros hospitalarios públicos y privados. Los pacientes con cirrosis descompensada deben ser derivados a centros con experiencia para su evaluación, elección del tratamiento y seguimiento.

Tratamientos de segunda línea

Cuando el portador de HE tiene una contraindicación para tratamientos de primera línea (flebotomías y EA) porque tiene venas inaccesibles, anemia severa, fobia a los procedimientos, enfermedades cardiovasculares y/o pulmonares severas, se puede usar quelantes de hierro. Se dispone de tres fármacos: desferoxamina, deferiprona y deferasirox (215-217). Estas drogas que han demostrado ser efectivas en enfermos con sobrecarga secundaria de hierro (aplasia medular, síndromes mielodisplásicos, talasemia), en HE son considerados de segunda línea por su menor efectividad, elevado costo y efectos adversos.

Fases del tratamiento.

Se distinguen 2 fases. La primera, denominada fase de inducción es la que se inicia al comenzar la terapia con sangrías o EA y se extiende hasta alcanzar un nivel de FTs de 50 a 99 ng/ml y normalización de los depósitos de hierro. Esta se logra realizando extracciones periódicas (cada 7 a 14 días), que se acompañan en paralelo con la disminución de la FTs. La segunda fase, llamada de mantenimiento tiene como objetivo mantener los niveles de FTs entre 50 ng/ml y 99 ng/ml, durante toda la vida. Para lograrlo es adecuado realizar controles de los parámetros del metabolismo del hierro cada 3 a 4 meses e indicar flebotomías cuando la concentración de FTs sea ≥ 100 ng/ml. La evaluación de la respuesta al tratamiento se controla con los niveles de FTs. Se debe incluir el hemograma, ferremia, Tf y STf, para evaluar el impacto que tiene la terapia. En la fase de inducción se sugiere realizar el primer control luego de la 4º flebotomía o 3º EA. A su vez recomienda realizar siempre el control de hemoglobina previo a las flebotomías y EA. La toxicidad mediada por el exceso de hierro se mantiene hasta alcanzar el objetivo terapéutico durante la fase de inducción; en este sentido, la reducción de su duración se asocia a un mayor beneficio clínico. En la fase de mantenimiento, resulta esencial asegurar y monitorizar de forma periódica concentraciones de FTs ≤ 100 ng/ml, a fin de prevenir la re-acumulación de hierro y sus efectos deletéreos (209-210).

Tratamientos en investigación.

En los últimos años se ha comenzado a investigar el uso de fármacos que permitan incrementar los niveles de HEP en portadores de HE. Esta terapia podría, en teoría, eliminar la necesidad de realizar flebotomías. Sin embargo, la síntesis de completa de esta proteína no ha resultado eficiente ya que tiene propiedades farmacológicas insuficientes y se elimina rápidamente. Para abordar estas limitaciones, se han desarrollado diferentes mini hepcidinas o miméticos de HEP, como rusfertide (218). Actualmente, estos compuestos se encuentran en fase de evaluación preclínica y podrían permitir espaciar las flebotomías durante la fase de mantenimiento. Rusfertide es un péptido estructuralmente relacionado con la HEP, que reproduce sus acciones inhibitorias sobre la FPN. Recientemente, se publicó un estudio fase 2, prueba de concepto, realizado en Estados Unidos y Canadá, en el que se incluyeron 16 pacientes con HE en fase de mantenimiento con flebotomías, estables durante al menos 6 meses. Los participantes recibieron rusfertide mediante inyección subcutánea semanal inicial de 10 mg, con ajustes de frecuencia y dosis según respuesta, durante 24 semanas. Finalizaron el estudio 12 de los 16; tres suspendieron el tratamiento por efectos adversos y uno por causas no relacionadas con el fármaco. El 94 % de los pacientes no requirió flebotomías durante el período de estudio. Los efectos adversos más frecuentes fueron temblor, cefalea e hipertensión arterial, cada uno presente en <15 % de los casos (218).

Donación de sangre de pacientes con HE.

Resulta pertinente promover y regular de forma explícita la hemodonación en individuos con HE en Argentina, dado que no se trata de una enfermedad transmisible. Estos pacientes pueden ser aceptados como donantes de sangre siempre que cumplan con los criterios generales establecidos para la donación. El volumen extraído debería ser equivalente al empleado en las flebotomías terapéuticas, garantizando la seguridad tanto del donante como del receptor. La implementación de esta regulación permitiría optimizar el aprovechamiento de los recursos hemáticos y favorecer una práctica segura y eficiente de donación en esta población específica (263).

Nutrición

Se recomienda la evaluación nutricional al momento del diagnóstico de HE, como en cualquier enfermedad hepática crónica, teniendo en cuenta que no hay dietas que sean efectivas para inhibir la absorción de hierro de los pacientes con HE. Se deben evitar los suplementos con contenido de hierro, alimentos fortificados con hierro y el consumo de alcohol. Estas medidas no sustituyen al tratamiento de primera línea, la flebotomía terapéutica, pero contribuyen a optimizar el control de la sobrecarga férrica.

Seguimiento en pacientes con hemocromatosis tratados, sin y con cirrosis

- **En los pacientes con HE, es fundamental determinar el estadio de fibrosis y la eventual coexistencia de otra enfermedad hepática al momento del diagnóstico.**
- **Se recomienda el control periódico del estadio de la enfermedad, para determinar progresión o regresión de la fibrosis.**
- **En pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis (F3-F4) se debe implementar un programa de vigilancia del HCC y debe continuar de por vida, incluso después de alcanzar el objetivo terapéutico de la eliminación del hierro.**
- **En pacientes en estadios de fibrosis F3-F4 se debe determinar la presencia o ausencia de hipertensión portal (HTP) clínicamente significativa (HPCS) y, de acuerdo con esto, la necesidad de tratamiento con betabloqueantes no selectivos (BBNS), la pesquisa de várices esofagogástricas y otras complicaciones específicas de la hipertensión portal siguiendo las recomendaciones de BAVENO VII.**

La evaluación del estadio de fibrosis hepática constituye un elemento clave en el diagnóstico inicial de la HE y en su seguimiento a lo largo del tiempo, dado que tiene implicancias pronósticas y orienta las estrategias de manejo clínico. Una vez iniciada las flebotomías terapéuticas con el objetivo de deplecionar de hierro, la reevaluación periódica del estadio de fibrosis —habitualmente mediante técnicas elastográficas— resulta útil para valorar la posible regresión del daño hepático. No obstante, como se ha señalado previamente, la evidencia sobre la precisión de estos métodos en esta enfermedad sigue siendo limitada (160). Diversos estudios han demostrado que la reducción sostenida de las reservas de hierro mediante flebotomías puede inducir regresión de fibrosis avanzada e incluso de cirrosis en pacientes homocigotos para la mutación C282Y. En dos estudios con biopsias hepáticas pareadas, realizadas tras un seguimiento de entre 3 y 28 años, se observó mejoría del estadio de fibrosis en el 70 % de los pacientes con fibrosis estadio F3 y en un 20 % a 35

% de aquellos en estadio F4. Estos hallazgos refuerzan la importancia del tratamiento temprano y del monitoreo periódico a largo plazo (219-220).

En los enfermos con fibrosis avanzada o cirrosis o la recientemente definida enfermedad hepática crónica avanzada compensada (cACLD), se debe implementar un Programa de Vigilancia del HCC y determinar la presencia de HPCS (81). Dado que no se han realizado estudios que evalúen específicamente este tópico en pacientes con HE, se puede adherir a las definiciones y/o recomendaciones planteadas en reconocidos workshops como el Baveno VII (221) o en las recientes guías de la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (222) para los pacientes portadores de hepatopatías crónicas. La presencia de HPCS se puede afirmar en enfermos con hallazgos inequívocos en las imágenes (demostración de colaterales portosistémicas como recanalización de la vena umbilical, colaterales espleno-renales, várices esofágicas-gástricas) o en aquellos con una medición del gradiente de presión de la vena suprahepática >10 mmHg. En aquellos que no cumplen estos criterios, la HPCS puede ser sugerida por la combinación de métodos no invasivos, como la medición de la LSM por elastografía de transición y el recuento de plaquetas. Una LSM >25 kPa o, una LSM de 20-25 kPa más un recuento de plaquetas <150.000 mm³ son considerados diagnósticos de HPCS y una indicación para prescribir carvedilol, con el objetivo de prevenir la descompensación de la hepatopatía (ascitis, hemorragia variceal). En aquellos que tienen contraindicaciones o sean intolerantes al carvedilol, se debería efectuar una endoscopia para la pesquisa de várices esofago-gástricas. Si se demostrarán várices medianas o grandes, se podría indicar ligadura de las mismas, como prevención primaria de la hemorragia variceal. Si no se observaran várices, dado que estamos ante un paciente que no puede recibir BBNS, se debería repetir la endoscopia anualmente. Ante la presencia de HPCS, otras potenciales complicaciones que deberían pesquisarse son el síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar (221-222). Los pacientes con HE con fibrosis F3-F4 tienen un mayor riesgo de desarrollar HCC, que representa hasta el 45 % de las muertes en esta población. Se ha estimado que el riesgo relativo de formación de tumores entre 20 y 200 en portadores de HE en los estadios mencionados; a su vez un nivel de FTs >2000 ng/ml indica un riesgo particularmente alto (223). La incidencia a 10 años de HCC en individuos con cirrosis por HE es aproximadamente de 6-10 % en la mayoría de los estudios, siendo los hombres más susceptibles que las mujeres. Las recomendaciones para la vigilancia del HCC en pacientes con cirrosis por HE son las mismas que para aquellos con cirrosis por otras causas, esto es, la realización de ecografías, que debe ser efectuada por personal capacitado, con o sin medición de los niveles de alfa fetoproteína (AFP) cada 6 meses. Cuando esta sea técnicamente subóptima, se debe recurrir a la RM o TC con contraste IV. En este grupo la vigilancia del HCC debe continuar de por vida, ya que puede desarrollarse años después de un exitoso tratamiento de reducción de hierro, incluso debe mantenerse en aquellos que han experimentado regresión de la fibrosis F3-F4 a un estadio F2 o inferior, debido a que el riesgo de HCC disminuye significativamente pero no desaparece (224). En aquellos que no presentan cirrosis/fibrosis avanzada al momento del diagnóstico, se debe re-evaluar periódicamente el estadio de fibrosis y determinar si se ha producido una progresión o regresión de esta. También se debe evaluar el desarrollo de nuevas manifestaciones extrahepáticas, aunque esto es menos probable si se ha instaurado y se mantiene la flebotomía. Una vez diagnosticada la HE, se recomienda a los pacientes un seguimiento de por vida de los indicadores relacionados con el hierro (225).

Trasplante hepático

- **La HE es una indicación poco frecuente de trasplante hepático (TH), ya sea por cirrosis descompensada o HCC.**
- **En la evaluación pretrasplante es fundamental jerarquizar la evaluación cardiológica para descartar una miocardiopatía por depósito de hierro, así como el cribado exhaustivo para HCC, debido al riesgo mucho mayor en HE que en otras etiologías de cirrosis.**
- **Estudios recientes han demostrado que los resultados del TH en HE son comparables a los obtenidos con otras indicaciones, y que en la gran mayoría de los casos no existe riesgo de acumulación de hierro en el injerto.**

La HE es la indicación más frecuente de TH por enfermedades metabólicas/heredofamiliares, pero aun así representa menos del 1 % del total de los casos (226-229). En Argentina, los pacientes adultos que recibieron un TH debido a enfermedades metabólicas representaron el 0.54 % en los últimos 20 años, según el reporte estadístico del Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA) (230). El TH, al reemplazar el hígado enfermo, representa una forma de terapia génica para diversas enfermedades como la HE, enfermedad de Wilson, tirosinemia y deficiencia de alfa-1-antitripsina, entre otras. El depósito de hierro en el miocardio puede generar distintos tipos de arritmias, supraventriculares y ventriculares, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca por miocardiopatía. En un estudio sobre más de 60000 internaciones de pacientes con sobrecarga hepática de hierro, el 21 % presentaron complicaciones cardíacas (231). Se demostró además una correlación significativa entre la concentración de hierro en el miocardio por RM y la disfunción cardíaca (232). Incluso se han propuesto puntos de corte que permitirían identificar a pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones cardíacas severas postrasplante hepático (233). La evaluación pretrasplante en pacientes con HE debe incluir un estudio cardiológico exhaustivo, con el objetivo de detectar de manera precoz la afectación miocárdica y otras complicaciones que puedan influir significativamente en la morbilidad tanto en el período postoperatorio inmediato como a largo plazo. Los pacientes con cirrosis secundaria a HE presentan un riesgo entre 20 y 200 veces mayor de desarrollar HCC en comparación con otras etiologías (234-235). Por ello, se recomienda optimizar el programa de tamizaje durante el tiempo en lista de espera para trasplante. En este subgrupo de alto riesgo, una estrategia alternativa a la ecografía abdominal es la RM abreviada, técnica que ofrece una mayor precisión diagnóstica para la detección precoz del HCC (236-237).

Resultados del trasplante hepático

Durante años, los resultados del TH en pacientes con HE fueron motivo de controversia, debido a la variabilidad en las tasas de sobrevida reportadas en distintas publicaciones. No obstante, estudios más recientes no han demostrado diferencias significativas en los resultados del TH entre enfermos con HE y aquellos con cirrosis de otras etiologías. Un ejemplo de esta evolución es el estudio de Yu y col., que analizó la sobrevida postrasplante en pacientes con HE en Estados Unidos en dos períodos: 1990-1996 y 1997-2006 (228). En el primer período, la sobrevida al 1° y 5° año fue significativamente menor en los portadores de HE (79 % y 65 %, respectivamente) en comparación con el grupo control (86 % y 74 %). Sin embargo, en el segundo período, la sobrevida de los portadores de HE mejoró notablemente, sin diferencias significativas respecto al grupo control. Estos

hallazgos fueron reafirmados por un análisis más reciente del registro United Network for Organ Sharing (UNOS), publicado por Lymberopoulos y col. en 2023, que incluyó 479 trasplantados por HE, con tasas de sobrevida del 89 % al año y del 77 % a los 5 años (238). Los pobres resultados del TH en las primeras series se atribuyen, probablemente, a la inclusión de pacientes con HCC avanzado, previo a la adopción de los criterios de Milán en 1997, y a la limitada capacidad para manejar complicaciones cardiovasculares e infecciosas, principales causas de mortalidad en ese contexto. En el estudio reciente de Lymberopoulos y col., el cáncer fue la principal causa de muerte postrasplante (25.5 %), mientras que las causas cardiovasculares representaron solamente el 8 % (238). Aunque se ha identificado el gen HFE, la patogenia de la HE no se ha comprendido completamente. El TH constituye un modelo fisiopatológico útil para evaluar la contribución del hígado y del intestino en la regulación del hierro. La normalización sostenida de la FTs, STf y depósitos hepáticos tras el TH sugiere que el hígado tiene un rol central, mediado por la regulación de la HEP (227,239-241). Además, se han documentado casos de sobrecarga de hierro en receptores que reciben injertos de donantes homocigotos C282Y (aunque no en todos los casos), lo que refuerza esta hipótesis (227,242-243). En términos prácticos, el TH puede considerarse un tratamiento curativo de la HE.

Hemocromatosis neonatal

- **La hemocromatosis neonatal (HN) actualmente denominada enfermedad hepática aloinmune gestacional (GALD) es una entidad diferente a la HE del adulto.**
- **La siderosis es consecuencia de la lesión hepática y no la causa. En más del 90 % de los casos es secundaria a la GALD.**
- **Es la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda neonatal. Se debe sospechar en casos de muerte fetal intrauterina tardía sin causa aparente o en neonatos con insuficiencia hepática severa.**
- **El uso de gama globulina en madres sensibilizadas ha demostrado resultados positivos.**
- **La intervención temprana del recién nacido (RN) afectado modifica de manera favorable el pronóstico.**

La HN es un trastorno hepático congénito grave asociado a siderosis extrahepática. Actualmente se reconoce como consecuencia de un mecanismo aloinmune gestacional, en el que anticuerpos maternos dañan los hepatocitos fetales. Este proceso, actualmente denominado enfermedad hepática aloinmune gestacional (GALD), puede causar daño hepático severo incluso sin siderosis. Por ello, se reemplaza HN por GALD, destacando su naturaleza inmunológica y no exclusivamente siderótica (245-247). La GALD resulta de un mecanismo aloinmune materno-fetal, en el que anticuerpos IgG maternos atraviesan la placenta, reconocen antígenos hepáticos fetales aún no identificados y activan el sistema de complemento (C5b-9, causando daño hepatocelular severo desde etapas tempranas de la gestación (248-249). La disfunción hepática fetal secundaria compromete la síntesis de HEP, altera la regulación del hierro y provoca siderosis extrahepática. A diferencia de los trastornos genéticos del metabolismo del hierro, la GALD no sigue un patrón de herencia clásico, pero presenta alta recurrencia (hasta un 90 %) en embarazos sucesivos por sensibilización materna. La sensibilización de la madre ocurre cuando su sistema inmune no reconoce un antígeno hepático fetal como propio (pérdida de inmunotolerancia), produciendo anticuerpos que se transmiten al feto y que desencadenan una respuesta inflamatoria que daña el hígado fetal. El o los antígenos a los que está

dirigida la respuesta inmune aún no se han determinado. A diferencia de otros procesos aloinmunes como la trombocitopenia o la hidropsia fetal, en la GALD los anticuerpos maternos atacan antígenos hepáticos específicos del feto. La lesión puede comenzar desde la semana 12 de gestación, momento en que se establece el paso de anticuerpos IgG al feto (250-253).

Manifestaciones clínicas

La GALD presenta un amplio espectro clínico, desde muerte intrauterina a partir de la semana 18 de gestación hasta RN asintomáticos en el período neonatal temprano. Es la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda neonatal (254).

Manifestaciones prenatales

Incluyen restricción del crecimiento intrauterino, edema placentario, oligohidramnios, hidrops fetal, hepatomegalia, ascitis, prematuridad y muerte fetal. El antecedente de abortos recurrentes o hermanos afectados es un dato clínico relevante (248,255).

Manifestaciones posnatales

Se caracteriza por insuficiencia hepática aguda con hipoglucemia y coagulopatía en los primeros días de vida. La cirrosis y ascitis son frecuentes, pero la persistencia del ductus venoso limita el desarrollo de esplenomegalia. En casos graves puede evolucionar a fallo multiorgánico (254-255).

Manifestaciones extrahepáticas

La siderosis extrahepática compromete páncreas, miocardio, glándulas tiroideas y glándulas salivares menores, aunque sin disfunción orgánica evidente, atribuible a la acumulación de NTBI (252).

Laboratorio

Se observa hiperbilirrubinemia directa (>30 mg/dl), transaminasas normales o levemente elevadas (<100 U/l), hiperamonemia, hipoalbuminemia, hipofibrinogenemia, aumento de AFP, FTs elevada, STf $>95-100$ %, anemia y trombocitopenia ($<50.000/ml$ en 15 % de los casos) (249).

Diagnóstico

La GALD debe sospecharse en todos los casos de muerte fetal de causa desconocida y de falla hepática aguda neonatal. Esta enfermedad se define como la presencia de enfermedad hepática neonatal grave asociada a depósito de hierro extrahepático, sin comprometer el sistema retículo endotelial (249). El diagnóstico se basa en la demostración de siderosis mediante estudios histológicos e imágenes. La biopsia de mucosa yugal, mediante tinciones para hierro, es un procedimiento sencillo pero con sensibilidad limitada (60-70 %). La presencia de siderosis hepática es inespecífica y puede observarse en otras hepatopatías neonatales y en RN sanos, aunque el patrón es diferente; en la GALD se distribuye en gránulos gruesos mientras que en los sanos su distribución es más difuminada. Por otro lado, La ausencia de hierro hepático tampoco excluye completamente la enfermedad. La histología hepática en la GALD muestra una fibrosis hepática severa/cirrosis, prácticamente sin hepatocitos viables y reacción ductular significativa. Los hepatocitos residuales suelen presentar transformación gigantocelular o pseudoacinar con tapones biliares. La inflamación y necrosis no son características de la GALD y su presencia debe hacer sospechar otra alternativa diagnóstica (255). No se recomienda de biopsia hepática rutinaria para el diagnóstico de la GALD ya que los hallazgos son inespecíficos y es un procedimiento riesgoso en el contexto de la coagulopatía (254). La RM T2* puede evidenciar la sobrecarga de hierro en hígado y en tejidos extrahepáticos afectados (especialmente páncreas, corazón y glándulas suprarrenales) (254-255).

Tratamiento

El tratamiento inicial de la GALD se centró en el uso de antioxidantes y deferoxamina, con escasa eficacia ($\approx 20\%$), comparable al soporte intensivo convencional (252,256). El TH neonatal fue la única alternativa para los casos refractarios (257-258). El reconocimiento del mecanismo aloinmune permitió introducir la combinación de exanguinotransfusión (eliminación de aloanticuerpos) y gammaglobulina intravenosa (bloqueo de la activación del complemento), logrando tasas de respuesta superiores al 75 % (254). La terapia precoz es fundamental, dado que el daño hepático suele estar avanzado al momento del diagnóstico. Según la evolución clínica, pueden requerirse múltiples infusiones de gammaglobulina. Este enfoque ha reducido la mortalidad histórica del 80-90 %. La supervivencia con hígado nativo varía (45-79 %), dependiendo de la severidad, el momento de inicio y el esquema terapéutico empleado (257-258). El TH continúa siendo la única opción para los casos sin respuesta.

Prevención

La recurrencia de la GALD en embarazos posteriores alcanza hasta el 90-95 % (254-255). Desde 2004, el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina intravenosa durante el embarazo ha demostrado prevenir eficazmente la recurrencia. El esquema actual recomienda iniciar la administración de inmunoglobulina (1 g/kg, máximo 60 g) en la gestación, en las semanas 14, 16 y 18, seguido de infusiones semanales hasta las 35-36 semanas. Esta estrategia profiláctica ha mostrado tasas de prevención superiores al 90 %. Por ello, el diagnóstico precoz de la GALD en el primer caso es crucial para implementar medidas preventivas en embarazos futuros (255,260-262).

Referencias

1. Girelli D, Busti F, Brissot P, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood* 2022;139:3018-3029.
2. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG clinical guideline: hereditary hemochromatosis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1202-1218.
3. Chiappe, G. Enfoque de un paciente con perfil de hierro sugestivo de sobrecarga. *Revista Hematología* 2024; 28. [https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/587.\)](https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/587.)
4. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica* 2020;31;105:260-272
5. Silva ANM, Moniz T, de Castro B, Rangel M. Human transferrin: An inorganic biochemistry perspective. *Coord Chem Rev* 2021;449;214186.
6. Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radic Biol Med* 2019;133:46-54.
7. Mehta KJ, Farnaud SJ, Sharp PA. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects. *World J Gastroenterol* 2019;25:521-538.
8. Core AB, Canali S, Babitt JL. Hemojuvelin and bone morphogenetic protein (BMP) signaling in iron homeostasis. *Front Pharmacol* 2014;5:104. doi: 10.3389/fphar.2014.00104.).
9. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;358:221-230.
10. Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis. *N Engl J Med* 2022;387:2159-2170.
11. Campodónico M, López M, Fay F, et al. Prevalencia de las mutaciones C282Y y H63D asociadas a la hemocromatosis hereditaria en Argentina. AAEEH 2000.
12. Yamasato F, Daruich J. Hemocromatosis hereditaria. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2023;53:113-125.

13. Barreyro, FJ; Bernard H, Elizondo K, Marucci RS. Prevalence of HFE genes C282Y, H63D, and S65C in Patients with Hemochromatosis from the Province of Misiones, Argentina. Congreso Semana Panamericana de Enfermedades Digestivas 2014, GP-110. Buenos Aires, Argentina.
14. Mónaco, ME; Álvarez A, Natalia S; et al. Mutaciones en el gen HFE y estado del hierro en voluntarios sanos del noroeste argentino. ByPC 2022;86: 26-32.
15. Soria N, Sadi Cossy I, Chaig M, Gerez de Burgos N. Analysis of C282Y and H63D mutations of the hemochromatosis gene (HFE) in blood donors from Córdoba, Argentina. Ann Hematol 2009;88:77-79.
16. Felipoff A, Fleischman S, Donadio M, et al. Ingesta de hierro y gen HFE en varones adultos de Buenos Aires. Medicina (Buenos Aires) 2017;77:458-464.
17. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. N Engl J Med 2005;352:1769-1778.
18. Sousa L, Oliveira MM, Pessoa MTC, et al. Iron overload: Effects on cellular biochemistry. Clin Chim Acta 2020;504:180-189.
19. Sheftel AD, Mason AB, Ponka P. The long history of iron in the Universe and in health and disease. Biochim Biophys Acta 2012;1820:161-87.
20. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. Haemochromatosis. Nat Rev Dis Primers 2018;4:18016.
21. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, et al. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. Biochim Biophys Acta 2012;1820:403-410.
22. Eid R, Arab NT, Greenwood MT. Iron mediated toxicity and programmed cell death: A review and a re-examination of existing paradigms. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res 2017;1864:399-430.
23. Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future. Cell Death Dis 2020;11:88. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
24. Salomao MA. Pathology of hepatic iron overload. Clin Liver Dis (Hoboken) 2021;17:232-237.
25. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. Ann Intern Med 2003;138:627-633.
26. Aladio JM, Yamasato F, Saad A, et al. Two-dimensional strain echocardiography in the evaluation of ventricular function in patients with newly diagnosed hereditary hemochromatosis. Rev Argent Cardiol 2019;87:449-455.
27. Rozwadowska K, Daniłowicz-Szymańowicz L, Fijałkowski M, et al. Can two-dimensional speckle tracking echocardiography be useful for left ventricular assessment in the early stages of hereditary haemochromatosis? Echocardiography 2018;35:1772-1781.
28. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next generation sequencing technologies. Nat Rev Genet 2016;17:333-351.
29. Slatko BE, Gardner AF, Ausubel FM. Overview of next-generation sequencing technologies. Current Protocols in Molecular Biology 2018;122: e59. doi: 10.1002/cpmb.59.
30. Crawford DHG, Ramm GA, Bridle KR, et al. Clinical practice guidelines on hemochromatosis: Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Hepatol Int 2023;17:522-541.
31. Sohal A, Kowdley KV. A Review of New Concept in Iron Overload. Gastroenterol Hepatol 2024;2:98-107.
32. Alvarenga AM, Brissot P, Santos PCJL. Haemochromatosis revisited. World J Hepatol 2022;14:1931-1939.
33. Adams P, Brissot P, Powell L. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis, II: expert document. J Hepatol 2000;33:487-496.

34. Gan EK, Powell LW, Olynyk JK. Natural history and management of HFE-hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 2011;31:293-301.
35. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, et al. Penetrance of 845G-> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-218.
36. Andersen RV, Tybjærg-Hansen A, Appleyard M, et al. Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. *Blood* 2004;103:2914-2919.
37. Lucas MR, Atkins JL, Pilling LC, et al. HFE genotypes, haemochromatosis diagnosis and clinical outcomes at age 80 years: a prospective cohort study in the UK Biobank. *BMJ Open* 2024;14:e081926.
38. García DS, Martínez Artola Y, Poncino DA, et al. Etiología de la cirrosis: los cambios epidemiológicos entre los periodos 1995-2002 y 2010-2017. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50:271-278.
39. Fletcher LM, Powell LW. Hemochromatosis and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2003;30:131-136.
40. Wood MJ, Powell LW, Dixon JL, et al. Clinical cofactors and hepatic fibrosis in hereditary hemochromatosis: the role of diabetes mellitus. *Hepatology* 2012;56:904-911.
41. Diwakaran HH, Befeler AS, Britton RS, et al. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002 May;36:687-691.
42. Zipes DP. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th ed. Editors: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Philadelphia: Elsevier; 2020. 1941 p.
43. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, et al. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev* 2014;22:56-68.
44. Sullivan JL. Do hemochromatosis mutations protect against iron-mediated atherogenesis? *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:652-657.
45. Shizukuda Y, Rosing DR. Iron overload and arrhythmias: Influence of confounding factors. *J Arrhythm* 2019;35:575-583.
46. Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, et al. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1001-1012.
47. Paterek A, Mackiewicz U, Mączewski M. Iron and the heart: A paradigm shift from systemic to cardiomyocyte abnormalities. *J Cell Physiol* 2019;234:21613-21629.
48. Aronow WS. Management of cardiac hemochromatosis. *Arch Med Sci* 2017;14:560-568.
49. Shizukuda Y, Bolan CD, Tripodi DJ, et al. Significance of left atrial contractile function in asymptomatic subjects with hereditary hemochromatosis. *Am J Cardiol* 2006;98:954-959.
50. Saad AK, Aladio JM, Yamasato F, et al. Analysis of The Left Atrial Function Using Two-Dimensional Strain in Patients with Recent Diagnosis of Hereditary Hemochromatosis. *Curr Probl Cardiol* 2022;47:100903.
51. Byrne D, Walsh JP, Daly C, et al. Improvements in cardiac function detected using echocardiography in patients with hereditary haemochromatosis. *Ir J Med Sci* 2020;189:109-117.
52. Marchetti D, Buzzi F, Di Febo R, et al. Role of Cardiac Magnetic Resonance in Inflammatory and Infiltrative Cardiomyopathies: A Narrative Review. *J Clin Med* 2024;13:4733.
53. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2023;46 (Supple1):S1-S280.
54. Koch RO, Zoller H, Theurl I, et al. Distribution of DMT1 within the human glandular system. *Histol Histopathol* 2003;18:1095-1101.

55. Gunton JE, Lalwani A. The Bronze Killer: Haemochromatosis and Diabetes. Australian Diabetes Educator 2014;17: s34-s39.
56. Boursier J, Anty R, Carette C, et al; AFEF and SFD. Management of diabetes mellitus in patients with cirrhosis: An overview and joint statement. Diabetes Metab 2021;47:101272.
57. Wang W, Feng X, Ren J, et al. TfR1 mediated iron metabolism dysfunction as a potential therapeutic target for osteoarthritis. Arthritis Res Ther 2024;26:71. doi: 10.1186/s13075-024-03304-x.
58. van Vulpen L, Roosendaal G, van Asbeck B, et al. The detrimental effects of iron on the joint: a comparison between haemochromatosis and haemophilia. J Clin Pathol 2015;68:592-600.
59. McDonnell S, Preston B, Jewell S, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: Symptoms and response to treatment. Am J Med 1999;106:619-624.
60. Dallos T, Sahinbegovic E, Aigner E, et al. Validation of a radiographic scoring system for haemochromatosis arthropathy. Ann Rheum Dis 2010; 2145-2151.
61. Zwerina J, Dallos T. Arthrosen bei hereditären toffwechselerkrankungen. Orthopäde 2010;39:637-646.
62. Carroll GJ. Primary osteoarthritis in the ankle joint is associated with finger metacarpophalangeal osteoarthritis and the H63D mutation in the HFE gene. J Clin Rheumatol 2006;12:109-113.
63. Elstob A, Ejindu V, Heron C, Kiely P. MRI ankle and subtalar characteristics in haemochromatosis arthropathy: a case-control study. Clin Radiol 2018;73:323.e1-323.e8.
64. Aigner E, Osterreicher C, Zwerina J, et al. Contribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to the diagnosis of arthropathy in haemochromatosis. Ann Rheum Dis 2007;66:249-251.
65. Banfield L, Knapp K, Pilling L, et al. Hemochromatosis genetic variants and musculoskeletal outcomes: 11.5-year follow-up in the UK Biobank Cohort Study. J Bone Miner Res 2023;7:e10794.
66. Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or other factors? Ann Intern Med 1989;110:430-436.
67. Resnick D. Huesos y articulaciones en imagen. Edit. Marbán, 2º Edic., 2001.
68. McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2451-2455.
69. Wlazlo N, Peters W, Bravenboer B. Hypogonadism in a patient with mild hereditary haemochromatosis. Neth J Med 2012;70:318-320.
70. El Osta R, Grandpre N, Monnin N, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in men with hereditary hemochromatosis. Basic Clin Androl 2017 Jul 8;27:13.
71. Bergeron C, Kovacs K. Pituitary siderosis. A histologic, immunocytologic, and ultrastructural study. Am J Pathol 1978;93:295-309.
72. Burnett AL, Nehra A, Breau RH, et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. J Urol 2018;200:633-641.
73. Valero Rosa J, Márquez López J, Campos Hernández P, et al. Recomendaciones actuales sobre el diagnóstico y tratamiento del SDT: Guías de práctica clínica [Current recommendations about the diagnosis and treatment of testosterone deficit syndrome: Clinical Guidelines]. Arch Esp Urol 2013;66:737-744.
74. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med 2010;7:3572-3588.
75. Ganz T. Iron and infection. Int J Hematol 2018;107:7-15.
76. Del Castillo Rueda A, De Portugal Álvarez J. Hepcidina, una nueva proteína en la homeostasis del hierro. An Med Interna (MadriD)2003;20:605-606.

77. Chávez-Barriga J, Chavez Huamani A, Yarleque-Mujica J. La hepcidina y sus implicancias en las estrategias de suplementación con hierro. Rev Med Hered 2023;34:180-181.
78. Drakesmith H, Prentice A. Hepcidin and the Iron-Infection Axis. Science 2012;338:768-772.
79. Ashrafian H. Hepcidin: the missing link between hemochromatosis and infections. Infect Immun 2003;71:6693-6700.
80. Schalk I. Bacterial siderophores: diversity, uptake pathways and applications. Nat RevMicrobiol 2025;23:24-40.
81. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. European Association for the Study of the Liver. J Hepat 2022;77:479-502.
82. Bullen JJ. Bacterial infections in hemochromatosis. En: Barton JC, Edwards CQ, eds. Hemochromatosis: Genetics, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Cambridge University Press; 2000:381-386.
83. Armitage AE, Stacey AR, Giannoulatou E, et al. Distinct patterns of hepcidin and iron regulation during HIV-1, HBV, and HCV infections. Proc Natl Acad Sci U A 2014;111:12187-12192.
84. Khana F, Fisher M, Khakoo R. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum. Int J Infect Dis 2007;11:482-487.
85. Barton J, Acton R. Hemochromatosis and *Vibrio vulnificus* Wound Infections. J Clin Gastroenterol 2009;43:890-893.
86. Thwaites P, Woods M. Sepsis and siderosis, *Yersinia enterocolitica* and hereditary haemochromatosis. BMJ Case Rep. 2017;2017:bcr2016218185.
87. Milic S, Mikolasevic I, Orlic L, et al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease. Med Sci Monit 2016;22:2144-2151.
88. Rametta R, Dongiovani P, Pelusi S, et al. Hepcidin resistance in dysmetabolic iron overloadLiver Int 2016;36:1540-1548.
89. Datz C, Felder TK, Niederseer D, Aigner E. Iron homeostasis in the metabolic syndrome. Eur J Clin Invest 2013;43:215-224.
90. Hsu CC, Senussi NH, Fertrin KY, Kowdley KV. Iron overload disorders. Hepatol Commun 2022;6:1842-1854.
91. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2011;53:448-457.
92. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2010;138:905-124.
93. Honma K, Kirihara S, Nakayama H, et al. Selective autophagy associated with iron overload aggravates non-alcoholic steatohepatitis via ferroptosis. Exp Biol Med (Maywood) 2023;248:1112-1123.
94. Dongiovanni P, Lanti C, Gatti S, et al. High fat diet subverts hepatocellular iron uptake determining dysmetabolic iron overload. PLoS One 2015;10:e0116855.
95. Hernaez R, Yeung E, Clark JM, et al. Hemochromatosis gene and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2011;55:1079-1085.
96. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia-A clinical overview. J Clin Med 2021;10. doi: 10.3390/jcm10092008.
97. Deugnier Y, Bardou-Jacquet É, Lainé F. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). Presse Med 2017;46:e306-e311.
98. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood 2005;105:855-861.

99. Legros L, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in C282Y homozygous HFE hemochromatosis *Liver Int* 2015;35:1731–1738.
100. Valenti L, Dongiovanni P, Fargion S. Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:3782-3786.
101. Lainé F, Ruivid M, Loustaud-Ratti V, et al. Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: A randomized controlled study in 274 patients. *Hepatology* 2017;65:465–474.
102. Zelber-Sagi S, Moore BJ. Practical lifestyle management of nonalcoholic fatty liver disease for busy clinicians. *Diabetes Spectr* 2024;37:39–47.
103. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28:528–562.
104. Di Bisceglie AM, Axiotis CA, Hoofnagle JH, Bacon BR. Measurements of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1992;102:2108–2113.
105. Hézode C, Cazeneuve C, Coué O, et al. Liver iron accumulation in patients with chronic active hepatitis C: prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histological lesions. *Journal of Hepatology* 1999;31:979–984.
106. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55:77–85.
107. Nishina S, Hino K, Korenaga M, et al. Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription. *Gastroenterology* 2008;134:226–238.
108. Bonkovsky HL, Banner BF, Rothman AL. Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1997;25:759–768.
109. Price L, Kowdley KV. The role of iron in the pathophysiology and treatment of chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 2009;23:822–828.
110. Bottomley SS. Secondary iron overload disorders. *Semin Hematol* 1998;35:77-86.
111. Munankami S, Amin S, Shrestha M, et al. Alcoholic Hepatitis Mimicking Iron Overload Disorders With Hyperferritinemia and Severely Elevated Transferrin Saturation: A Case Report. *Cureus* 2023;15:e41727.
112. Chapman RW, Morgan MY, Laulicht M, et al. Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 1982;27:909–916.
113. Mueller S, Chen C, Mueller J, Wang S. Novel Insights into Alcoholic Liver Disease: Iron Overload, Iron Sensing and Hemolysis. *J Transl Int Med* 2022;10:92–124.
114. Bardou-Jacquet E, Hamdi-Roze H, Paisant A, et al. Non-invasive diagnosis and follow-up of hyperferritinemia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46:101762.
115. Fonseca Ó, Ramos AS, Gomes LTS, et al. New perspectives on circulating ferritin: Its Role in health and disease. *Molecules* 2023;28:7707.
116. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004;117:285–297.
117. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–454.
118. Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, et al. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 1997;90:4979-4986.
119. Roy CN, Andrews NC. Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr Opin Hematol* 2005;12:107–111.

120. Moreira AC, Teles MJ, Silva T, Bento CM, Alves IS, Pereira L, et al. Iron related biomarkers predict disease severity in a cohort of portuguese adult patients during COVID-19 acute infection. *Viruses* 2021;13:2482.
121. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science* 2020;369:eabc8511.
122. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505–3516.
123. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol* 2017;29:401–409.
124. Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, et al. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51:858–874.
125. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P, et al. H-ferritin and proinflammatory cytokines are increased in the bone marrow of patients affected by macrophage activation syndrome. *Clin Exp Immunol* 2018;191:220–228.
126. Annous Y, Manning S, Khoujah D. Ferritin, fever, and frequent visits: Hyperferritinemic syndromes in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2021;48:249–254.
127. Cohen Tervaert JW, Martinez-Lavin M, Jara L, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmun Rev* 2023;22:103287.
128. Li S. Identification of iron-loaded ferritin as an essential mitogen for cell proliferation and postembryonic development in *Drosophila*. *Cell Res* 2010;20:1148–1157.
129. Tesfay L, Huhn AJ, Hatcher H, et al. Ferritin blocks inhibitory effects of two-chain high molecular weight kininogen (HKa) on adhesion and survival signaling in endothelial cells. *PLoS One* 2012;7:e40030.
130. Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* 2013;1836:245–254.
131. Salatino A, Aversa I, Battaglia AM, et al. H-Ferritin affects cisplatin-induced cytotoxicity in ovarian cancer cells through the modulation of ROS. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:3461251.
132. Hann HW, Levy HM, Evans AE. Serum ferritin as a guide to therapy in neuroblastoma. *Cancer research* 1980;40:1411–1413.
133. Brudevold R, Hole T, Hammerstrøm J. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload. *PLoS One* 2008;3:e3547.
134. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol* 2017;29:401–409.
135. Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, et al. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *J Hepatol* 2011;55:920–932.
136. Bekri S, Gual P, AntyR, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006;131:788–796.
137. Liu J-R, Liu Y, Yin F-Z, et al. Serum ferritin, an early marker of cardiovascular risk: a study in Chinese men of first-degree relatives with family history of type 2 diabetes. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19:82.
138. Duane P, Raja KB, Simpson RJ, et al. Intestinal iron absorption in chronic alcoholics. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 1992;27.
139. Nos FC, Hernández G, Ferrer-Cortès X, et al. Hereditary hyperferritinemia cataract syndrome: Ferritin L gene and physiopathology behind the disease—Report of New Cases. *Int J Mol Sci* 2021;22:5451.

140. Cazzola M, Bergamaschi G, Tonon L, et al. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: relationship between phenotypes and specific mutations in the iron-responsive element of ferritin light-chain mRNA. *Blood* 1997;90:814-821.
141. Kannengiesser C, Jouanolle A-M, Hetet G, et al. A new missense mutation in the L ferritin coding sequence associated with elevated levels of glycosylated ferritin in serum and absence of iron overload. *Haematologica* 2009;94:335-339.
142. Kato J, Fujikawa K, Kanda M, et al. A mutation, in the iron-responsive element of H ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am J Hum Genet* 2001;69:191-197.
143. Monfrini E, Pelucchi S, Hollmén M, et al. A form of inherited hyperferritinemia associated with bi-allelic pathogenic variants of STAB1. *Am J Hum Genet* 2023;110:1436-1443.
144. Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica* 1998;83:447-455.
145. Marchi G, Busti F, Lira Zidanes A, et al. Aceruloplasminemia: A Severe Neurodegenerative Disorder Deserving an Early Diagnosis. *Front Neurosci* 2019;13:325.
146. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol* 2018;147:293-305.
147. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol* 2008;88:7-15.
148. Tantiworawit A, Charoenkwan P, Hantrakool S, et al. Iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: association with genotype and clinical risk factors. *Int J Hematol* 2016;103:643-648.
149. Prati D, Maggioni M, Milani S, et al. Clinical and histological characterization of liver disease in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. A multicenter study of 117 cases. *Haematologica* 2004;89:1179-1186.
150. Chan LKL, Mak VWM, Chan SCH, et al. Liver complications of haemoglobin H disease in adults. *Br J Haematol* 2021;192:171-178.
151. Mantovani LF, Santos FPS, Perini GF, et al. Hepatic and cardiac and iron overload detected by T2* magnetic resonance (MRI) in patients with myelodysplastic syndrome: A cross-sectional study. *Leuk Res* 2019;76:53-57.
152. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, et al. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol* 2006;81:858-863.
153. Ghavamzadeh A, Mirzania M, Kamalian N, et al. Hepatic iron overload and fibrosis in patients with beta thalassemia major after hematopoietic stem cell transplantation: A pilot study. *Int J HematolOncol Stem Cell Res* 2015;9:55-59.
154. Rostami T, Monzavi SM, Poustchi H, et al. Analysis of determinant factors of liver fibrosis progression in ex-thalassemic patients. *Int J Hematol* 2021;113:145-157.
155. Guerra A, Parhiz H, Rivella S. Novel potential therapeutics to modify iron metabolism and red cell synthesis in diseases associated with defective erythropoiesis. *Haematologica* 2023;108:2582-2593.
156. Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:77-83.
157. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63:713-735.
158. Wood JC. Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014:210-215.
159. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1994;193:533-538.

160. Chin J, Powell LW, Ramm LE, et al. Utility of serum biomarker indices for staging of hepatic fibrosis before and after venesection in patients with hemochromatosis caused by variants in HFE. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1459–1468.e5
161. Ong SY, Khoo T, Nicoll AJ, et al. Utility and limitations of Hepascore and transient elastography to detect advanced hepatic fibrosis in HFE hemochromatosis. *Sci Rep* 2021;11:14654.
162. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.
163. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, et al. British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol* 2018;181:331–340.
164. Ogilvie C, Fitzsimons K, Fitzsimons EJ. Serum ferritin values in primary care: are high values overlooked? *J Clin Pathol* 2010;63:1124–1126.
165. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, et al. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002;36:673–678.
166. McLaren CE, McLachlan GJ, Halliday JW, et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;114:543–549.
167. Turshudzhyan A, Wu DC, Wu GY. Primary Non-HFE Hemochromatosis: A Review. *JCTH* 2023;11:925–931.
168. Gallego CJ, Burt A, Sundaresan AS, et al. Penetrance of Hemochromatosis in HFE Genotypes Resulting in p.Cys282Tyr and p.[Cys282Tyr];[His63Asp] in the eMERGE Network. *Am J Hum Genet* 2015;97:512–520.
169. Baas FS, Rishi G, Swinkels DW, Subramaniam VN. Genetic Diagnosis in Hereditary Hemochromatosis: Discovering and Understanding the Biological Relevance of Variants. *Clinical Chemistry* 2021;67:1324–1341.
170. McDonald CJ, Ostini L, Wallace DF, et al. Next-generation sequencing: application of a novel platform to analyze atypical iron disorders. *J Hepatol* 2015;63:1288–1293.
171. Pierce B. Next-Generation Sequencing Technologies - Molecular Genetic Analysis and Biotechnology. En: Pierce B. *Genetics Essentials: Concepts and Connections*, 5th Edition. Macmillan Learning: 2020: 2397-2388.
172. Labranche R, Gilbert G, Cerny M, et al. Liver Iron Quantification with MR Imaging: A Primer for Radiologists. *RadioGraphics* 2018;38:392-412.
173. Unal E, Idilman IS, Karcaaltincaba M. Multiparametric or practical quantitative liver MRI: towards millisecond, fat fraction, kilopascal and function era. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:167–182.
174. Bashir MR, Wolfson T, Gamst AC, et al. NASH Clinical Research Network (NASH CRN). Hepatic R2* is more strongly associated with proton density fat fraction than histologic liver iron scores in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Magn Reson Imaging* 2019;49:1456–1466.
175. Hernando D, Levin YS, Sirlin CB, Reeder SB. Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges. *J Magn Reson Imaging* 2014;40:1003–1021.
176. Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood* 2009;113:4853–4855.
177. Garbowski MW, Carpenter JP, Smith G, et al. Biopsy-based calibration of TS* magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:40. doi: 10.1186/1532-429X-16-40.
178. Henninger B, Zoller H, Rauch S, et al. R2* relaxometry for the quantification of hepatic iron overload: biopsy-based calibration and comparison with the literature. *Rofo* 2015;187:472–479.

179. Sarigianni M, Liakos A, Vlachaki E, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:55-63.e5.
180. Hernando D, Zhao R, Yuan Q, et al. Multicenter Reproducibility of Liver Iron Quantification with 1.5-T and 3.0-T MRI. *Radiology* 2023;306:e213256. doi: 10.1148/radiol.213256.
181. Henninger B, Alustiza J, Garbowski M, Gandon Y. Practical guide to quantification of hepatic iron with MRI. *Eur Radiol* 2020;30:383-393.
182. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *Semin Liver Dis* 2011; 31:260-271.
183. Batts KP. Iron overload syndromes and the liver. *Mod Pathol* 2007;20:S31-S39.
184. Scheuer PJ, Williams R, Muir AR. Hepatic pathology in relatives of patients with haemochromatosis. *J Pathol Bacteriol* 1962;84:53-64.
185. Bassett ML, Hickman PE, Dahlstrom JE. The changing role of liver biopsy in diagnosis and management of haemochromatosis. *Pathology* 2011;43:433-439.
186. Castiella A, Zapata E, Alústiza JM. Non-invasive methods for liver fibrosis prediction in hemochromatosis: One step beyond. *World J Hepatol* 2010;2:251-255.
187. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1998;115: 929-936.
188. Crawford DH, Murphy TL, Ramm LE, et al. Serum hyaluronic acid with serum ferritin accurately predicts cirrhosis and reduces the need for liver biopsy in C282Y hemochromatosis. *Hepatology* 2009;49:418-425.
189. Cassinotto C, Boursier J, de Ledinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016;63:1817-1827.
190. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
191. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726-736.
192. Sterling RK, King WC, Wahed AS, et al. Evaluating noninvasive markers to identify advanced fibrosis by liver biopsy in HBV/HIV co-infected adults. *Hepatology* 2020;71:411-421.
193. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection—comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-36.
194. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, et al. The gamma glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut* 2016;65:1369-1376.
195. Adhoute X, Foucher J, de Lédinghen V, et al. Diagnosis of liver fibrosis using FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: A prospective study. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008;32:180-187.
196. Schambeck JPL, ForteI GC, Goncalves LM, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and point-shear wave elastography for significant hepatic fibrosis screening: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 18: e0271572.
197. Ghoz HM, Kröner PT, Stancampiano FF, et al. Hepatic iron overload identified by magnetic resonance imaging-based T2* is a predictor of non-diagnostic elastography. *Quant Imaging Med Surg* 2019;9:921-927.
198. Hazhirkarzar B, Wu Q, Tang H, et al. Comparison between Gradient-Echo and Spin-Echo EPI MR Elastography at 3 T in quantifying liver stiffness of patients with and without iron overload; a prospective study. *Clin Imaging* 2023;100:42-47.

199. Pipaliya N, Solanke D, Parikh P, et al. Comparison of tissue elastography with magnetic resonance imaging T2* and serum ferritin quantification in detecting liver iron overload in patients with thalassemia major. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:292-298.
200. Schumacher HR. Hemochromatosis and Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1964;7:41-50.
201. Richardson A, Prideaux A, Kiely P. Haemochromatosis: unexplained metacarpophalangeal or ankle arthropathy should prompt diagnostic tests: findings from two UK observational cohort studies. *Scand J Rheumatol* 2017;46:69-74.
202. Adamson TC, Resnik CS, Guerra J, et al. Hand and wrist arthropathies of hemochromatosis and calcium pyrophosphate deposition disease: distinct radiographic features. *Radiology* 1983;147:377-381.
203. Guggenbuhl P, Brissot P, Loréal O. Haemochromatosis: The bone and the joint. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:649-664.
204. Schreiner MM, Mlynarik V, Zbýň Š, et al. New Technology in Imaging Cartilage of the Ankle. *Cartilage* 2017;8:31-41.
205. Fang Z, Wang C, Zhu J, Gou Y. Iron overload promotes hemochromatosis-associated osteoarthritis via the mTORC1-p70S6K/4E-BP1 pathway. *Int Immunopharmacol* 2024;131:111848. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111848.
206. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int* 2009;20:549-555.
207. Crosby WH. Hemochromatosis: current concepts and management. *Hosp Pract (Off Ed)* 1987;22(2):173-777, 181-192.
208. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003:40-61.
209. Pietrangelo A. Hemochromatosis. An Endocrine Liver Disease. *Hepatology* 2007;46:1291-1301.
210. Kohan A, Niborsky R, Daruich J, et al. Erythrocytaferesis with recombinant human erythropoietin in hereditary hemocromatosis therapy:a new alternative. *Vox Sang* 2000;79:40-45.
211. Sundic T, Hervig T, Hannisdal S, et al. Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. *Blood Transfus* 2014;12(Suppl 1):s84-s89.
212. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher* 2023;38:77-278.
213. Rombout-Sestrienkova E, Winkens B, Essers BA, Nieman FH, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial. *Transfusion* 2016;56:261-270.
214. Rombout-Sestrienkova E, Koek GH, Neslo R, et al. Course of iron parameters in HFE-hemochromatosis patients during initial treatment with erythrocytapheresis compared to phlebotomy. *J Clin Apher* 2016;31:564-570.
215. Nielsen P, Fischer R, Buggisch P, Janka-Schaub G. Effective treatment of hereditary haemochromatosis with desferrioxamine in selected cases. *Br J Haematol* 2003;123:952-953.
216. Binding A, Ward R, Tomlinson G, Kuo KHM. Deferiprone exerts a dose-dependent reduction of liver iron in adults with iron overload. *Eur J Haematol* 2019;103:80-87

217. Cançado R, Melo MR, de Moraes Bastos R, et al. Deferasirox in patients with iron overload secondary to hereditary hemochromatosis: results of a 1-yr Phase 2 study. *Eur J Haematol* 2015;95:545-550.
218. Kowdley KV, Modi NB, Peltekian K, et al. Rusfertide for the treatment of iron overload in HFE-related haemochromatosis: an open-label, multicentre, proof-of-concept phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;12:1118-1128.
219. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006;44:472-477.
220. Bardou-Jacquet E, Morandeau E, Anderson GJ, et al. Regression of fibrosis stage with treatment reduces long-term risk of liver cancer in patients with hemochromatosis caused by mutation in HFE. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1851-1857.
221. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Faculty. Baveno VII—Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959-974.
222. Kaplan DE, Ripoll C, Thiele M, et al. AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology* 2024;79:1180-1211.
223. Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2015;62:682-689.
224. Blumberg RS, Chopra S, Ibrahim R, et al. Primary hepatocellular carcinoma in idiopathic hemochromatosis after reversal of cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:1399-1402.
225. Adams PC, Richard L, Weir M, Speechley M. Survival and development of health conditions after iron depletion therapy in C282Y-linked hemochromatosis patients. *Can Liver J* 2021;4:381-390.
226. Kilpe VE, Krakauer H, Wren RE. An analysis of liver transplant experience from 37 transplant centers as reported to Medicare. *Transplantation* 1993;56:554-561.
227. Crawford DHG, Fletcher LM, Hubscher SG, et al. Patient and graft survival after liver transplantation for hereditary hemochromatosis: Implications for pathogenesis. *Hepatology* 2004;39:1655-1662.
228. Yu L, Ioannou GN. Survival of liver transplant recipients with hemochromatosis in the United States. *Gastroenterology* 2007;133:489-495.
229. Dar FS, Faraj W, Zaman MB, et al. Outcome of liver transplantation in hereditary hemochromatosis. *Transpl Int* 2009;22:717-724.
230. Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA) Website. <https://cresi.incucai.gov.ar/reporte/resumenestadistico>.
231. Udani K, Chris-Olaiya A, Ohadugha C, et al. Cardiovascular manifestations in hospitalized patients with hemochromatosis in the United States. *Int J Cardiol* 2021;342:117-124.
232. Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al. Prediction of cardiac complications for thalassemia major in the widespread cardiac magnetic resonance era: a prospective multicentre study by a multi-parametric approach. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:299-309.
233. Lewin SM, Kallianos K, Nevah MI, et al. Cardiac MRI T2* in liver transplant candidates: Application and performance of a novel imaging technique to identify patients at risk for poor posttransplant cardiac outcomes. *Transplant Direct* 2018;4:e363.
234. Elmberg M, Hultcrantz R, Ekbom A, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003;125:1733-1741.

235. Harrison SA, Bacon BR. Relation of hemochromatosis with hepatocellular carcinoma: epidemiology, natural history, pathophysiology, screening, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 2005;89:391-409.
236. Gupta P, Soundararajan R, Patel A, et al. Abbreviated MRI for hepatocellular carcinoma screening: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2021;75:108-119.
237. https://easl.eu/wp-content/uploads/2022/05/policy-statement-on-liver-cancer-screening_25May2022.pdf. Accessed October 1, 2024.
238. Lymberopoulos P, Prakash S, Shaikh A, et al. Long-term outcomes and trends in liver transplantation for hereditary hemochromatosis in the United States. *Liver Transpl* 2023;29:15-25.
239. Dobrindt EM, Keshi E, Neulichedl J, et al. Long-term Outcome of Orthotopic Liver Transplantation in Patients With Hemochromatosis: A Summary of a 30-year Transplant Program. *Transplant Direct* 2020;6:e560.
240. Bralet M-P, Duclos-Vallee J-C, Castaing D, et al. No hepatic iron overload 12 years after liver transplantation for hereditary hemochromatosis. *Hepatology* 2004;40:762; author reply 762.
241. Bardou-Jacquet E, Philip J, Lorho R, et al. Liver transplantation normalizes serum hepcidin level and cures iron metabolism alterations in HFE hemochromatosis. *Hepatology* 2014;59:839-847.
242. Adams PC, McAlister V, Chakrabarti S, et al. Is serum hepcidin causative in hemochromatosis? Novel analysis from a liver transplant with hemochromatosis. *Can J Gastroenterol* 2008;22:851-853.
243. Ismail MK, Martinez-Hernandez A, Schichman S, et al. Transplantation of a liver with the C282Y mutation into a recipient heterozygous for H63D results in iron overload. *Am J Med Sci* 2009;337:138-142.
244. Dwyer JP, Sarwar S, Egan B, et al. Hepatic iron overload following liver transplantation of a C282y homozygous allograft: a case report and literature review. *Liver Int* 2011;31:1589-1592.
245. Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whitington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:877-889. Whitington PF, Malladi P. Neonatal hemochromatosis: is it an alloimmune disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:544-549.
246. Whitington PF. Fetal and infantile hemochromatosis. *Hepatology* 2006; 43:654-660.
247. Whitington PF. Gestational alloimmune liver disease and neonatal hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 2012;32:325-332.
248. Amy G, Whitington PF. Neonatal Hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:313-320.
249. Costaguta A, Alvarez F. El nuevo paradigma de la hemocromatosis neonatal: hepatitis fetal aloinmunitaria. *Arch Argent Pediatr* 2012;110:237-243.
250. Taylor SA, Kelly S, Alonso EM, et al. The effects of gestational alloimmune liver disease on fetal and infant morbidity and mortality. *J Pediatr* 2018;196:123-128.
251. Rieneck K, Rasmussen KK, Schoof EM, et al. Hunting for the elusive target antigen in gestational alloimmune liver disease (GALD). *PLoS ONE* 18: e0286432.
252. García VE, Mañas R, Castilla F, et al. Hemocromatosis neonatal. Diez años en un cambio de paradigma. *Anales de Pediatría* 2019;9:124-216.
253. Taylor SA, Whitington PF. Neonatal acute liver failure. *Liver Transplantation* 2016; 22:677-685.
254. Quintero Bernabeu J, Simo Jorda R. Enfermedad Hepática Aloinmune Gestacional. *Protoc diagn ter pediatr* 2023;1:297-304.

255. Ibrahim SH, Jonas MM, Taylor SA, et al. Liver Diseases in the Perinatal Period: Interactions between Mother and Infant. *Hepatology* 2020;71:1474-1485.
256. Feldman A, Whittington PF. Neonatal Hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:313-320.
257. Rodrigues F, Kallas M, Nash R, , et al. Neonatal hemochromatosis – medical treatment vs. transplantation: the King´s experience. *Liver Transpl* 2005;11:1417-1424.
258. Yeh PJ, Huang SF, Chiang MC, et al. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin/Exchange Transfusion Therapy on Gestational Alloimmune Liver Disease. *Front Pediatr* 2021;9:680730.
259. Rand EB, Karpen SJ, Kelly S, et al. Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2009;155:566-571.
260. WhittingtonPF. Neonatal Hemochromatosis and Gestational Alloimmune Liver Disease en Murray KF, Horslen S, eds. *Diseases of the liver in children: evaluation and management*. New York: Springer2014 págs. 215-226.
261. Narkewicz MR, WhittingtonPF. Iron storage disorders enSuchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. *Liver disease in children*. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2014.págs. 493-508.

Tabla 1. Prevalencia de genes HFE en HE Argentina.

Población	Estudio	Prevalencia gen HFE en HE
N=276	Buenos Aires (Yamasato F, Daruich J, Hospital de Clínicas José de San Martín, 2024) (12)	Homocigosis C282Y: 14.5 % Heterocigosis C282Y/H63D: 10 %
N=35	Misiones (Barreyro F y col., 2014) (13)	Homocigosis C282Y: 3 % Heterocigosis C282Y: 9 % Heterocigosis H63D: 18 % Heterocigosis S65C: 3 % Wild type: 67 %
N=32	Rosario – Capital Federal (Campodónico M y col., 2000) (11)	Homocigosis C282Y: 37.5 % Heterocigosis C282Y: 12.5 % Heterocigosis H63D: 4.8 % Homocigosis H63D: 18.8 %

Tabla 2. Nueva clasificación de la HE (Bioiron Society)

Clasificación	Patrón molecular	Nota
Relacionada con el gen HFE	Homocigosis C282Y Heterocigosis C282Y con otras variantes HFE	Baja penetrancia; considerar la presencia de cofactores ambientales o relacionados con el huésped para sobrecarga de hierro En sujetos con otros genotipos HFE (p. ej., heterocigosis compuesta C282Y/H63D u homocigosis H63D) considerar pruebas genéticas de segunda línea para variantes más raras
No relacionada con el gen HFE	Variantes patogénicas raras: HAMP, HJV, TRF2, SLC40A1 (GOF)	Las mutaciones en cualquier gen regulador de la HEP pueden ser causales. La caracterización de subtipos moleculares solo se realiza en centros especializados, pero el diagnóstico de HE no relacionada con HFE es suficiente para iniciar flebotomías en centros no especializados
Digénica	Mutaciones en dos genes diferentes	Más comúnmente, la mutación C282Y en el gen HFE puede coexistir con mutaciones en otros genes. Raramente, ambas mutaciones involucran genes no HFE
Indefinida	No se puede caracterizar luego de la secuenciación de los genes conocidos	Remitir pacientes a centros especializados

Tabla 3. RM T2* equivalencias de los resultados (modificado de Henninger B. et al)

Grado	ms*	μ mol/g*	mg/g*
Normal	>25	0-35	0.17-1.8
Borderline	20-25	36-74	1.9-<4
Leve	15-19	75-99	4-<6
Moderada	10-14	100-149	6-<8
Severa	5-9	150-299	8-<16
Muy severa	<5	≥300	≥16

***aproximadamente**

Figura 1. Proteína HFE

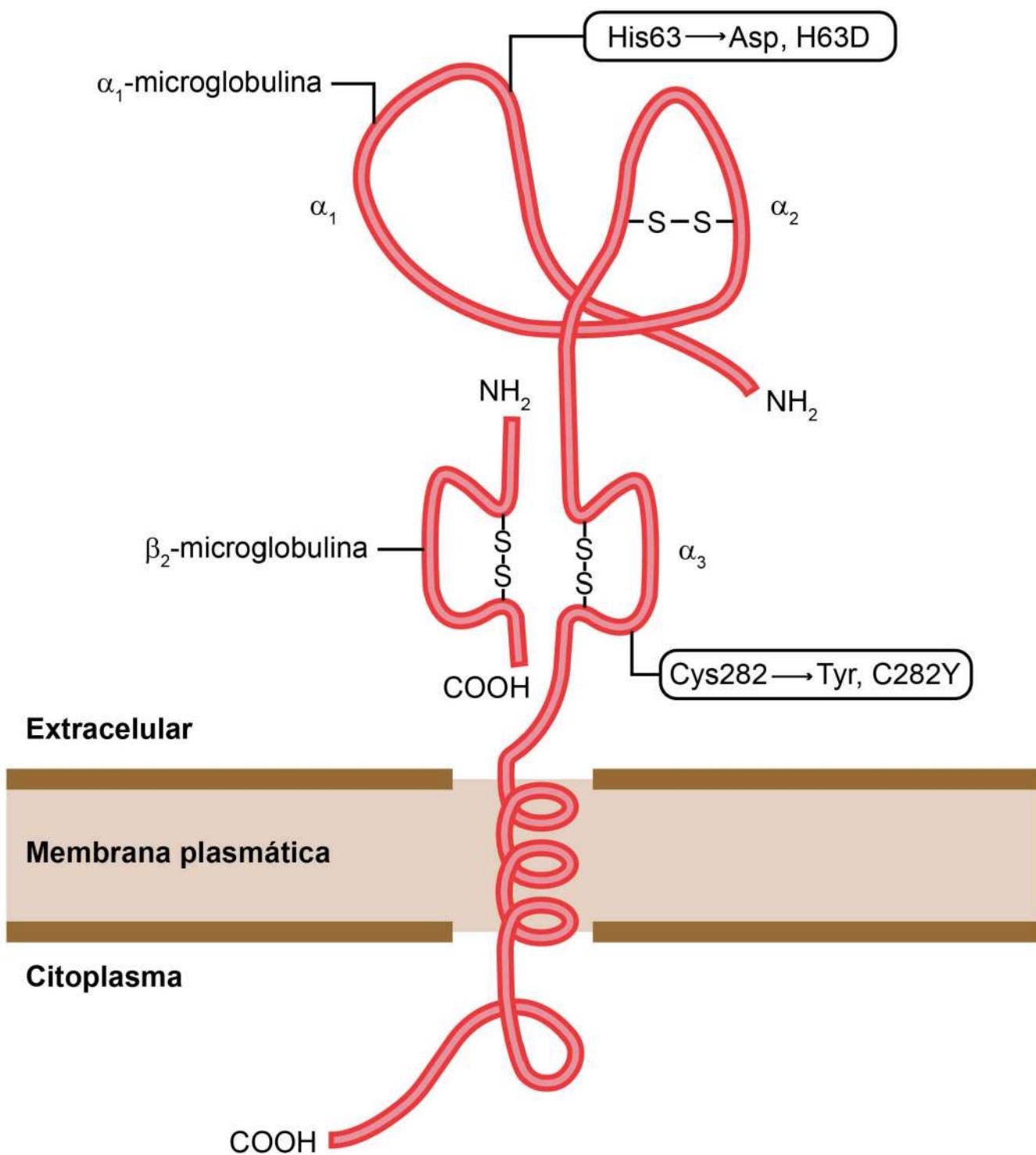


Figura 2. Hemocromatosis. Distribución hepatocitaria del hierro

