

Hemocromatosis

Hemochromatosis.

Guillermo Murillo-Godínez

Resumen

La hemocromatosis es una enfermedad hematológica caracterizada por aumento de la absorción intestinal del hierro, con el consiguiente depósito de este mineral en los tejidos, lo que lleva a la disfunción orgánica, principalmente, de hígado, corazón, páncreas, hipófisis y articulaciones. Es una enfermedad poco común que se ha reportado con frecuencia de 7% y prevalencia de 1 en 200-500 nacidos vivos. En ausencia de afectación órgano-específica irreversible, el pronóstico es bueno, a continuación se ofrece una revisión del tema.

PALABRAS CLAVE: Hemocromatosis; hierro; hemosiderosis.

Abstract

Hemochromatosis is a hematological disease characterized by an increase in intestinal absorption of iron, with the consequent deposition of this mineral in the tissues, which leads to organic dysfunction, mainly of the liver, heart, pancreas, pituitary gland and joints. It is a rare disease that has been reported with a frequency of 7% and a prevalence of 1 in 200-500 live births. In the absence of irreversible specific organ involvement, the prognosis is good, a review of the topic is given below.

KEYWORDS: Hemochromatosis; Iron; Hemosiderosis.

Medicina Interna. Práctica privada.

Recibido: 7 de noviembre 2018

Aceptado: 25 de enero 2019

Correspondencia

Guillermo Murillo-Godínez
tlmx2167747@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Murillo-Godínez G. Hemocromatosis.
Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):896-905.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2693>

“... En opinión de Hanot y Chauffard... El pigmento ferruginoso es un producto de la hiperfunción de la célula hepática, que se elimina por los linfáticos, llega al mediastino y, finalmente, se generaliza... Letulle... [y otros]... niegan el origen hepático del pigmento y le atribuyen una génesis hemática. Siempre que hay una hemólisis prolongada se produce la sobrecarga pigmentaria ferruginosa de las vísceras y en seguida la melanodermia... Fiessinger y Laurent creen que son compatibles las dos teorías hepatógena y hematógena...”

FIDEL FERNÁNDEZ MARTÍNEZ, 1925⁴¹

“Esta rara y misteriosa enfermedad fue originalmente llamada diabetes bronceada, pues se pensaba que la diabetes era una característica esencial... La naturaleza de esta condición es oscura...”

WILLIAM BOYD, 1940⁴⁷

Definiciones

El término *hemosiderosis* (del gr. haim[ato]- αἷμα-ματος, ‘sangre’ + sidēr[o]- σίδηρος, ‘hierro’ + -ō-sis, ‘proceso patológico’)¹ denota incremento en la cantidad de hierro en los tejidos, con o sin daño tisular,² o el depósito patológico de hierro en los tejidos apreciado con técnicas histoquímicas.³⁷

El término *hemocromatosis* (del gr. Haim[ato]- αἷμα-ματος, ‘sangre’ + khrōm[at]- χρῶμα-ματος, ‘color’ + -ō-sis, ‘proceso patológico’)¹ hace referencia a una enfermedad hematológica caracterizada por aumento de la absorción intestinal del hierro, con el consiguiente depósito de este mineral en los tejidos, lo que lleva a disfunción orgánica, principalmente de hígado, corazón, páncreas, hipófisis y articulaciones.

Según otros autores,⁴⁶ se ha propuesto que el término *hemosiderosis* se reserve para los aumentos localizados de hierro en el organismo o para los aumentos generalizados en los que

no existe daño tisular, y que *hemocromatosis* indique solamente los casos en que la acumulación de hierro es generalizada y existen lesiones secundarias a su depósito; sin embargo, esta proposición dejaría fuera a la enfermedad conocida como *hemosiderosis pulmonar primaria*, en la que el aumento es localizado y se acompaña de alteraciones tisulares profundas.

Como se puede apreciar, aún existe confusión en las definiciones, por lo que algunos consideran que los términos *hemosiderosis* y *hemocromatosis* no se deben considerar sinónimos;³⁷ sin embargo, para otros, el término *hemosiderosis* se reserva para los casos de *hemocromatosis secundaria*.³⁸

Historia

Armand Trousseau, en 1865^a, describió la asociación entre cirrosis hepática, diabetes mellitus e hiperpigmentación de piel, en un vendedor de periódicos parisino de 28 años, llamando a la enfermedad *diabetes bronceada*.^{b 2,3,16,28}

El segundo caso de *hemocromatosis* fue reportado en 1871 en un residente parisino de 51 años por M Troisier^c.¹⁶

El término *cirrosis pigmentada*^d fue usado en 1886.¹⁶

Von Recklinghausen introdujo el neologismo *hemocromatosis*^e,⁵⁰ que se usó primero en Inglaterra en 1899.^{1,3}

^a Trousseau A. Glycosurie, diabete sucre. Cliniq Med hotel Paris 1865;2:663.

^b También llamada enfermedad de Hanot y Chauffard⁴¹ o diabetes bronceada de Pierre-Marie.⁴⁸

^aTroisier M. Diabete sucre. Bull Soc Anat Paris 1871;44:231.

^d También llamada siderosis hepática de Quinke, poliesclerosis de Sheldon.⁴⁸

^e Von Recklinghausen FD. Uber haemochromatosis, in Tagelb der Versamml Deutsch Natur und Arzte in Heidelberg 1889:324-325; por lo que también se llama hematocromatosis de Von Recklinghausen.⁴⁸

El neologismo *hemosiderosis* fue introducido en Inglaterra en 1909.¹

En 1935, Sheldon describiendo la hemocromatosis^f, estableció su carácter hereditario y su relación con el depósito excesivo de hierro en los órganos^{g,17}

La flebotomía periódica, como tratamiento de la hemocromatosis, la sugirió Finch en 1949.²

En 1975 se encontró la primera evidencia de que la hemocromatosis se debía a una mutación en el cromosoma 6.^{3,28}

En 1976, Simon y colaboradores reportaron la asociación de la hemocromatosis en 75% de los casos con el antígeno HLA-A3^h.

En 1979 se usó por primera vez el término de hemocromatosis juvenil.⁴⁵

En 1996 se identificó el gen (llamado HFE, de *hereditary Fe*) responsable de la mayoría de los casos de hemocromatosis hereditaria (HH) mediante técnicas de clonación posicional.⁴

Epidemiología

La hemocromatosis primaria es la anomalía genética más común en personas europeas de raza blanca, con frecuencia de 7% y prevalencia de 1 en 200-500.^{5,11,28,39} Se dice que en México la prevalencia del padecimiento es la misma que en los enfermos de origen caucásico;¹¹ sin embargo, en México el reporte de casos de hemocromatosis ha

sido solo esporádico;^{6,14} en el Hospital General de México, en 30 años (1971-2001), se observaron dos casos secundarios a transfusiones repetidas;⁶ en un lapso similar se informó un caso asociado con diabetes mellitus,⁷ y en el área pediátrica se reportaron tres casos de hemocromatosis neonatal en 210 autopsias,⁸ y el padecimiento no ocupa un capítulo en un libro de Hematología de uso común en el país.⁵² En el caso de la hemocromatosis hereditaria, la relación varón:mujer es de 5-20:1;^{46,49,51} la proporción hombre-mujer señalada se debe al hecho de que la mujer pierde más hierro que el hombre a través de la menstruación y la lactancia; las frecuencias alélicas en México para las mutaciones C282Y y H63D son de 0.013 y 0.062, respectivamente.¹¹ La frecuencia de las mutaciones en el gen HFE (C282Y y H63D) en la población general mexicana es de 2 y 12%, respectivamente.¹²

Causa y clasificación

De acuerdo con su causa, la hemocromatosis se puede clasificar en hereditaria y secundaria; la hereditaria, a su vez, en las asociadas con el gen HFE (HH tipo 1),¹⁵ (OMIMⁱ 235 200),²⁸ con localización cromosómica 6p21,⁴² las no asociadas con ese gen y otras; la secundaria, en cuando la sobrecarga de hierro ocurre por eritropoyesis ineficaz, por varias hepatopatías y otras.

En el gen HFE se han identificado varias mutaciones:

Un cambio de G por A en el nucleótido 845 (845A-G), que produce sustitución de la cisteína del codón 282 por tirosina (C282Y) (85-90% de los casos en el norte de Europa y 60% en el Mediterráneo –sur de Italia–).^{5,15}

Un cambio de C por G en la posición 187 que produce sustitución de la histidina del codón 63 por aspartato (H63D).

^f Sheldon JH. Haemochromatosis. Oxford University Press, London, 1935.

^g Auscher y Lapicque ya habían establecido con anterioridad que se trataba de un pigmento férrico con fórmula $2\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.⁴¹

^h Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 y HLA-B14 antigens with idiopathic hemochromatosis. Gut 1976;2:332-334.

ⁱ Online Mendelian Inheritance in Man.

Sustitución de la serina de la posición 65 por cisteína (S65C).

Las no asociadas con el gen HFE son:

Las mutaciones del gen de la hemojuvelina (HJV) (HH tipo 2A)¹⁵ (OMIM 602 390),²⁸ con localización cromosómica 1q21.

Del gen de la hepcidina (HAMP) (del ing. *hepcidin antimicrobial peptide*)²⁸ (HH tipo 2B)¹⁵ (OMIM 613313), con localización cromosómica 19q13.⁴²

Del gen del receptor 2 de la transferrina (TFR2) (HH tipo 3)¹⁵ (OMIM 604 250),²⁸ con localización cromosómica 7q22.⁴²

Asociada con el gen de la ferroportina (SLC40A1), con deterioro de la exportación de hierro (hemocromatosis hereditaria tipo 4A)¹⁵ (OMIM 606 069), con localización cromosómica 2q32.^{28,42}

Asociada con el gen de la ferroportina (SLC40A1), con resistencia a la hepcidina (hemocromatosis hereditaria tipo 4B) (OMIM 606069), con localización cromosómica 2q32.⁴²

Del gen del transportador 1 de metales divalentes (SLC11A2)^{9,11} (OMIM 206100), con localización cromosómica 12q13.⁴²

La atransferrinemia (TF) (OMIM 209300), con localización cromosómica 3q22.⁴²

La aceruloplasminemia (CP) (OMIM 604290), con localización cromosómica 3q24-q25.⁴²

Todas las hemocromatosis hereditarias son de herencia tipo autosómico recesivo, excepto las tipo 4 que son de tipo autosómico dominante.⁴²

La sobrecarga de hierro secundaria por anemia causada por eritropoyesis ineficaz ocurre

en: talasemia mayor, anemias sideroblásticas, anemias diseritropoyéticas congénitas y en la atransferrinemia congénita; entre las hepatopatías están: la hepatopatía alcohólica, las hepatitis virales crónicas B y C, la porfiria cutánea tardía, la esteatohepatitis no alcohólica y posderivación portocava.⁹ Es poco frecuente la hemocromatosis debida a ingesta excesiva de hierro, aunque puede serlo en la llamada siderosis de los Bantúⁱ, en donde puede estar asociada con defectos genéticos aún no precisados.^{27,42} En el caso de la hemocromatosis neonatal, se ha propuesto que sea un trastorno autoinmunitario, lo que se ve reforzado por la respuesta favorable a la infusión intragestacional de inmunoglobulina (IgG).³⁰

Fisiopatogenia

En condiciones normales, el contenido corporal de hierro de 3-5 g se mantiene constante, de tal modo que su absorción intestinal equivale a las pérdidas: 1 mg/día en el varón y 1.5 mg/día en la mujer menstruante.^{15,28}

La hepcidina (un péptido producido en el hígado que regula el paso del Fe absorbido en la luz intestinal desde los enterocitos al torrente sanguíneo) actúa uniéndose a la ferroportina, que se expresa en las células intestinales y que es la encargada de hacer pasar el Fe al torrente sanguíneo. Tras su unión a la hepcidina, la ferroportina se internaliza en el enterocito y se degrada. Así se reduce la capacidad del enterocito de exportar Fe a la sangre, siendo el resultado final de la acción de la hepcidina la disminución global de la absorción de Fe y, por tanto, de los depósitos férricos del organismo. La hepcidina se secreta en respuesta al balance global de Fe del organismo, así como en respuesta a estímulos inflamatorios.

ⁱ Particularmente común entre los africanos, en las regiones subsaharianas en donde beben una cerveza tradicional elaborada en tambores de acero no galvanizados,³⁵ lo que produce ingestas de 50-100 mg de hierro diarios, en comparación con la ingesta dietética habitual africana de 10-20 mg por día.

Cuando hay exceso de Fe aumenta la síntesis de hepcidina, la ferroportina se internaliza en la célula intestinal y no permite la absorción del Fe de la dieta que ha penetrado en el citoplasma de estas células. Por el contrario, en caso de anemia por falta de Fe se reduce la síntesis de hepcidina, lo que ocasiona aumento de la absorción de Fe intestinal. Las mutaciones asociadas con las hemocromatosis hereditarias tipos 1, 2 y 3 causan producción alterada de hepcidina que se acompaña de absorción excesiva de hierro, que se acumula en los hepatocitos y demás células diana. En la hemocromatosis hereditaria tipo 4 la causa es la producción insuficiente de ferroportina, lo que determina el bloqueo del hierro en el citoplasma de los macrófagos y de las células intestinales para impedir su paso a la sangre. En las hemosiderosis adquiridas la hepcidina también tiene un papel importante, porque situaciones como eritropoyesis ineficaz, hipoxia, estados inflamatorios o enfermedades hepáticas crónicas se asocian con producción deficiente de hepcidina, lo que determina la absorción intestinal aumentada de hierro.^{17,26} En la hemocromatosis, la absorción de hierro suele ser de 4 mg/día.¹⁵ La lesión hística es producida por la rotura de los lisosomas llenos de hierro con liberación de hidrolasas, la peroxidación de los lípidos de los organelos subcelulares por el exceso de hierro con disfunción mitocondrial y el estímulo de la síntesis de colágena por activación de las células estelares (estrelladas) induciendo fibrosis; Estos mismos factores pueden condicionar alteraciones en el ADN, que, en presencia de cirrosis, podrían favorecer la aparición de hepatocarcinoma.^{15,17}

Cuadro clínico

La hemocromatosis puede ser asintomática y descubrirse como hallazgo inesperado al realizar cuantificación de hierro sérico o estudios de bioquímica hepática, como parte de un cribado rutinario o al buscarla intencionadamente en estudios familiares o poblacionales.

Aproximadamente 70% de los pacientes llegan a ser sintomáticos a los 40-60 años de edad.¹⁵

Los síntomas sistémicos, en ausencia de afectación orgánica, son inespecíficos: debilidad, fatiga, letargo, apatía, adelgazamiento.

Los síntomas específicos corresponden al órgano o sitio afectado: hepatomegalia, insuficiencia o arritmias cardíacas; hiperpigmentación dérmica en presencia de cirrosis hepática o de diabetes mellitus, por afectación pancreática (cirrosis o diabetes “bronceada”), artritis (inicialmente con afectación de la segunda y tercera metacarpofalángicas)¹⁵ y datos de hipogonadotropismo (hipolibido, incompetencia eréctil, atrofia testicular, amenorrea), hipotiroidismo, hipoparatiroidismo e hiposuprarrenalismo, por disfunción hipotálamo-hipofisiaria.¹⁵ En el caso concreto de la afectación cutánea, debida a la hemosiderina, la melanosinosis es más prominente en las áreas expuestas, y puede haber coloración blanca ungueal.¹⁰ La pérdida parcial del vello corporal es evidente en 62% de los pacientes. El área púbica se ve afectada con mayor frecuencia, aunque la pérdida total de vello corporal se observa en aproximadamente 12% de los pacientes. En casi la mitad de los pacientes se observa coiloniquia, generalmente del pulgar, índice y medio. En general, una cuarta parte de los pacientes con hemocromatosis tienen coiloniquia prominente.⁴³

Desde 1960 se conoce la asociación entre osteoporosis y hemocromatosis; se ha postulado que el exceso de hierro sérico altera la función de los osteoblastos al disminuir la síntesis de matriz osteoide.²⁹

También se ha reportado afectación intersticial pulmonar por hemocromatosis.³³

Los síntomas de las complicaciones neurológicas de la hemocromatosis hereditaria incluyen:

deterioro cognitivo, dificultades para la marcha, ataxia cerebelosa y disfunción extrapiramidal. Los estudios de resonancia magnética sugieren exceso de depósitos de hierro en los ganglios basales de pacientes con hemocromatosis hereditaria. En cuatro pacientes con enfermedad de Parkinson de causa no precisada se encontraron cantidades anormales de hierro en los ganglios basales, por lo que se ha especulado si en estos casos hubo relación causa-efecto.⁴⁰

En un estudio de 251 pacientes con hemocromatosis hereditaria vistos entre 1959 y 1992 se encontraron las siguientes anormalidades al momento del diagnóstico: anormalidades de la función hepática (75%), debilidad y letargo (74%), hiperpigmentación cutánea (70%), diabetes mellitus (48%), incompetencia eréctil (45%), artralgias (44%) y anormalidades electrocardiográficas (31%).¹⁹ En otro reporte que involucró a 2851 encuestados se encontró que las anormalidades estuvieron presentes desde 10 años antes del diagnóstico, siendo éstas: fatiga extrema (46%), artralgias (44%) e hipolibido (26%).²⁰

Se han descrito cuatro estadíos clínicos:^{17,28}

- 1) Predisposición genética a la sobrecarga férrica, sin anormalidades clínicas ni bioquímicas con la excepción de aumento aislado de la saturación de la transferrina.
- 2) Evidencia bioquímica de sobrecarga de Fe (elevación de ferritina) sin manifestaciones clínicas.
- 3) Síntomas clínicos tempranos (astenia, incompetencia eréctil, artralgias, etc.).
- 4) Lesiones orgánicas derivadas de la acumulación de Fe (cirrosis hepática, miocardiopatía, diabetes mellitus, artritis destructiva).

Histopatología

En las hemocromatosis hereditarias tipos 1, 2 y 3 el Fe se acumula en forma de hemosiderina en los hepatocitos, siguiendo un gradiente porto-central: inicialmente se deposita en el citoplasma de los hepatocitos periportales y a medida que aumenta el depósito se acumula en los hepatocitos más alejados de los espacios porta. En la hemocromatosis hereditaria tipo 4 el depósito de hemosiderina se localiza en las células de Kupffer y otros macrófagos y no en los hepatocitos, de modo similar a lo que sucede en la hemosiderosis de la inflamación crónica y en las hemosiderosis por aporte excesivo de Fe. En algunas hemosiderosis secundarias, como la de las hepatopatías crónicas, el depósito de hemosiderina es mixto, en hepatocitos y macrófagos.¹⁷

Al menos en tres casos de xerostomía-xeroftalmía, se ha encontrado como causa la hemocromatosis, llegando a este diagnóstico por medio de la biopsia de glándulas salivales labiales, teñidos los cortes con azul de Prusia, para resaltar la existencia del hierro (hemosiderina).²³⁻²⁵

Diagnóstico

Las pruebas de laboratorio a considerar en pacientes con sospecha de hemocromatosis son: cuantificación de hierro sérico (sideremia), de transferrina (transferrinemia), de porcentaje de saturación de la transferrina (hierro sérico/transferrina o capacidad total de fijación de hierro x 100) y de la ferritina (ferritinemia), pruebas que en conjunto se conocen como cinética de hierro.

Los valores en personas sanas de cada una de estas pruebas son: sideremia 60-180 µg/dL, transferrinemia 220-410 mg/dL, porcentaje de saturación de la transferrina 20-45% y ferritinemia 20-200 (hombres), 15-150 (mujeres) µL.⁹

En algunos casos podría ser de utilidad la imagen por resonancia magnética del hígado (atenuación o pérdida de señal especialmente en las secuencias potenciadas en T₂ y T₂ gradiente); la intensidad de señal del bazo es usualmente normal en la hemocromatosis hereditaria, mientras que la intensidad de señal del páncreas es normal en casi todos los casos de sobrecarga transfusional.^{9,27}

Puede llegar a ser necesaria la realización de biopsia hepática con determinación bioquímica de la concentración de hierro en el hígado y tinción de Perls con azul de Prusia, derivándose de la determinación bioquímica señalada el cálculo del índice de hierro hepático (concentración de hierro en hígado en µg/g de peso seco/edad del paciente en años). Los valores en personas sanas de cada una de estas pruebas son: de la concentración hepática de hierro 300-1500 µg/g, del índice de hierro hepático < 1 y de la histología hepática 0,1+.⁹

Tratamiento

El tratamiento recomendado para la mayoría de los casos es la flebotomía (sangría) periódica, si no hay contraindicación para la realización del procedimiento (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, anemia, coronariopatía, hipoproteíнемia);¹⁷ se extraen 500 mL de sangre (1 mL de sangre = 0.5 mg de hierro),¹⁵ inicialmente una vez por semana y después se puede espaciar, dependiendo de la tolerancia y de los resultados de los exámenes de laboratorio.

En los casos de imposibilidad para realizar la flebotomía, pudiera usarse la eritrocitaféresis (eritroaféresis) isovolémica,^{31,32} (no siempre disponible debido al costo o la falta de recursos para realizar el procedimiento).²¹

También se puede utilizar el tratamiento quelante, ya sea por vía parenteral con deferoxamina

(Desferal[®], obtenida de *Streptomyces pilosus*),⁴² que tiene toxicidad ótica y ocular y elimina menos hierro que la flebotomía semanal: 250 mg/semana advs. 70-140 mg/semana,¹⁵ a dosis de 1-2 g en adultos y 20-40 mg/kg en niños,³⁶ o por vía oral con deferasirox (Exjade[®]) a dosis de 10-30 mg/kg/día;³² los efectos adversos más comunes con este quelante son: eritema, anomalías gastrointestinales y en la función renal,⁴² o con deferiprona (no disponible en México) a dosis de 25 mg/kg tres veces al día,³⁴ el inconveniente de éstas es su alto costo.^{5,9,11}

También es prudente limitar la ingestión de hierro (carne roja) y de alcohol (hepatotóxico) y evitar los complementos alimenticios (obviamente los que tengan hierro) y con vitamina C, porque el ácido ascórbico aumenta la absorción intestinal de hierro y moviliza los depósitos del metal,^k por lo que puede ocasionar cardiotoxicidad grave.^{14,17}

El paciente deberá recibir, además, el tratamiento de sus afectaciones orgánicas.¹⁷

Las terapéuticas actualmente en investigación incluyen el desarrollo de minihepcidinas y de inhibidores de matriptasa-2,¹⁸ así como los dendrímeros ligadores de hierro.⁴⁴

Pronóstico

En ausencia de afectación órgano-específica irreversible, el pronóstico es bueno, porque, por ejemplo, en el caso de existir cirrosis hepática, la evolución subsecuente puede ser la aparición de carcinoma hepatocelular en 18.5-30% de los casos, especialmente en varones;^{11,13} 200 veces más que en la población general.¹⁴ Las mutaciones del gen HFE también se han asociado con cánceres colorrectal y mamario.¹⁶

^k Por esta acción se utilizaba en el pasado junto con la deferoxamina.³⁷

Los pacientes con hemocromatosis, especialmente con cirrosis, son más susceptibles a tener infecciones por microorganismos, como: *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria*, *Escherichia coli* y zygomicosis.¹⁶

Un análisis de las causas de muerte en 69 pacientes con hemocromatosis encontró lo siguiente: carcinoma hepatocelular (en 19 pacientes, 119 veces más que en la población de control), cirrosis hepática (en 14 pacientes, 10 veces más que en la población de control), cardiomiopatía (en 5 pacientes, 14 veces más que en la población de control), y diabetes mellitus (en 4 pacientes, 14 veces más que en la población de control).²¹

Prevención

En países anglosajones, con fines profilácticos, el cribado poblacional arrojó los resultados mostrados en el **Cuadro 1** en la prevalencia de homocigotos C282Y sin sobrecarga de hierro.⁹

En un estudio de 99,711 participantes, reclutados de prácticas de atención primaria en Norteamérica se encontraron las siguientes prevalencias raciales de la homocigocidad C282Y:²² blancos (0.44%), nativos americanos (0.11%), hispanos (0.027%), negros (0.014%), isleños del Pacífico (0.012%) y asiáticos (0.00004%).

REFERENCIAS

1. Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico. Universidad de Salamanca (disponible en: <https://dicciomed.usal.es/>) (consultado el 01-11-2018).
2. Ganz T. Iron deficiency and overload. Iron storage disease. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns NJ, et al. Williams. Hematology. New York: McGraw-Hill Education, 2016:639-645.
3. Quezada VN. Sobrecarga de Hierro. En: Hematología clínica. Lima: Fondo Editorial Comunicacional del Colegio Médico del Perú, 2017:77.
4. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996;13(4):399. DOI: 10.1038/ng0896-399.
5. Bolea MV, Gutiérrez RM. Anemia por deficiencia de hierro. Hemocromatosis. En: Gutiérrez RM. Síndromes hematológicos, su relación con las enfermedades que los producen. México: Edit. Prado, 2014:238.
6. León-González MG, Zárate-Sánchez T, Vargas-Trujillo S, Aguilar-Martínez E, Martínez-Bistrian A, Palacios-López C y col. Hemocromatosis. Revisión de la literatura y presentación de un caso ilustrativo. Rev Med Hosp Gen Mex 2001;64(4):246-250.
7. Valdés E, Chávez LG. Diabetes mellitus e hiperpigmentación cutánea generalizada. Rev Fac Med UNAM 1999;42:244-249.
8. Rodríguez A, García GR, Siorda GA, Fernan F, Cantú MA, Tejeda S. Hemocromatosis neonatal. Informe de 3 casos de autopsias. Rev Invest Clin Mex 1999;51:81-87.
9. Bacon BR. Sobrecarga de hierro (hemocromatosis). En: Goldman L, Schafer AI, Goldman-Cecil. Tratado de Medicina Interna. Elsevier España, SLU, 2017:1420-1424.
10. Falabella FR, Victoria CJ, Barona CMI, Domínguez SL. Dermatología. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, 2009:passim.

Cuadro 1. Cribado poblacional⁹

Población	País	Núm.	Homocigotos	Ferritina normal (%)
Censo electoral	Nueva Zelanda	1064	1 de 213	40
Atención primaria	Estados Unidos	1653	1 de 276	50
Estudio epidemiológico	Australia	3011	1 de 188	25
Donadores de sangre	Canadá	4211	1 de 327	81
Población general	Estados Unidos	41,038	1 de 270	33
Atención primaria	Estados Unidos-Canadá	44,082	1 de 227	25
Población general	Australia	29,676	1 de 146	32

11. Ruiz DGJ, Ruiz AGJ, Cázares OY. Hemocromatosis. En: Jaime PJ, Gómez AD. Hematología. La sangre y sus enfermedades. México; McGraw-Hill Interamericana Editores, 2012:70-73.
12. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Gelbart T, et al. Analysis of HFE-codon 63/282 (H63D/C282Y) gene variants in Mexican mestizos. Blood donors and patients with hereditary hemochromatosis. Arch Med Res 2000;31:422-424.
13. Adams PC. Hepatocellular carcinoma in hereditary hemochromatosis. Can J Gastroenterol 1993;7:37-41. DOI: 10.1155/1993/537378.
14. Ruiz DGJ, Fernández LD, Herrero HS, Mancillas AL, León RE, Zavala GC. Hemocromatosis hereditaria: informe de un caso y breve revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2005;21:156-160.
15. Powell LW. Hemocromatosis. En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. México: McGraw Hill Interamericana Editores, 2016;2:2514-2519.
16. Edwards CQ, Barton JC. Hemochromatosis, en: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Rodgers GM, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. Lippincott Williams & Wilkins, 2013:1525-1580,
17. Colmenero AJ, Crespo CG. Enfermedades del aparato digestivo. Enfermedades metabólicas del hígado. Hemocromatosis hereditaria. En: Rozman C (dir.) Farreras-Rozman. Medicina Interna. Elsevier España, SLU, 2016;3:340-343.
18. Casu C, Nemeth R, Rivella S. Hepcidin agonists as therapeutic tools. Blood 2018 apr. 19;131(16):1790-1794. doi: 10.1182/blood-2017-11-737411.
19. Niederau C, Strohmeyer G, Stremmel W. Epidemiology, clinical spectrum and prognosis of hemochromatosis. Adv Exp Med Biol 1994;356:293. DOI: 10.1007/978-1-4615-2554-7-31.
20. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. Am J Med 1999;106(6):619. DOI: 10.1016/S0002-9343(99)00120-5.
21. Schrier SL, Bacon BR. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemochromatosis. Management of patients with hereditary hemochromatosis. UpToDate 2018 sept. 13.
22. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al; Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study Research Investigators. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. N Engl J Med 2005;352(17):1769. DOI: 10.1056/NEJMoa041534.
23. Blanford LR, Dowdle JR, Stephens MR, Walker DM. Sicca syndrome associated with idiopathic hemochromatosis. Br Med J 1979;283:1323. DOI: 10.1136/bmj.1.6174.1323.
24. Borgna-Pignatti C, Cammareri V, de Stefano P, Magrin U. The sicca syndrome in thalassaemia major. Br Med J 1984;288:668-669. DOI: 10.1136/bmj.288.6418.668.
25. Takeda Y, Ohya T. Sicca symptoms in a patient with hemochromatosis: minor salivary gland biopsy for differential diagnosis. Int J Oral Maxillofac Surg 1987;16:745-748. DOI: 10.1016/S0901-5027(87)80062-0.
26. Sanabria GJA. Desórdenes en el metabolismo del hierro y su asociación con la hemocromatosis, la anemia de los procesos inflamatorios y la ferropenia. Rev Med Cos Cen 2010;67(592):191-194.
27. Pulgarín RLG, Rascovsky RS, Delgado de B JA, Llano SJF, Vélez AJM, Sanz RJA, et al. Enfermedades difusas del hígado: evaluación con resonancia magnética. Med & Lab 2010;16(9-10):459-468.
28. Cervera GLA. Hemocromatosis tipo I. Patogenia y diagnóstico. Medisur 2012;10(2):128-135.
29. Montañó JD, Díaz CM. Hemocromatosis y osteoporosis, a propósito de 4 casos. Rev Osteoporosis Metab Miner 2016;8(4):134-137.
30. Apellaniz BO, Seoane VM, Cabanas RL, Macia CM, García-Caballero T. Hemocromatosis neonatal: resultado satisfactorio de la terapia con inmunoglobulina por vía intravenosa a partir de la semana 14 de gestación. Prog Obstet Ginecol 2014;57(6):255-258. DOI: 10.1016/j.pog.2014.03.005.
31. Parra SI, Montes LA, Recaséns FV, Fernández-Mosteirín N, García-Erce JA. Factores predictores de respuesta a las eritroaféresis terapéuticas en pacientes con sobrecarga férrica bioquímica con hemocromatosis hereditaria tipo 1 y sin ella. Med Clin (Barc) 2014;142(5):187-191.
32. Altés MA, Ruiz A. Alternativas al tratamiento habitual de la hemocromatosis hereditaria. Med Clin (Barc) 2014 mar.;142(5):205-207. 2014;142:187-9110.1016/j.med-clip.2013.05.043.
33. Pereiro AME, García GJM, Martínez MMA, Alonso de la C JM. Afectación intersticial pulmonar por hemocromatosis como forma de presentación de la enfermedad. Arch Bronconeumol 1995;31(1):37-39. DOI: 10.1016/S0300-2896(15)30987-X.
34. Friedman LS. Liver, biliary tract & pancreas disorders. Hemochromatosis. En: Papadakis MA, McPhee SJ. Current medical diagnosis & treatment. McGraw-Hill Education, New York, 2015:690-692.
35. Pietrangelo A. Hemochromatosis. En: Bope ET, Kellerman RD. Conn's current therapy. Latest approved methods of treatment for the practicing physician. Philadelphia: Elsevier, 2014:806-813.
36. Porter RS (dir.) Sobrecarga de hierro. En: El Manual Merck de diagnóstico y terapéutica. Buenos Aires: Edit. Médica Panamericana, 2014:897-900.
37. De Castro del PS, Pérez AJL. Hemocromatosis. En: Díaz-Rubio M, Espinós D. Tratado de Medicina Interna. Madrid: Edit. Médica Panamericana, 1994;2:2225-2229.
38. Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the gastrointestinal tract, liver, biliary tract and pancreas. Elsevier, Philadelphia, 2009 (citado en: Vargas SM, Brenes PF. Hemocromatosis como causa de cirrosis en Costa Rica: a propósito de un caso. Med Leg Costa Rica 2011 sept.;28(2):69-74).

39. Pandey S, Pandey S, Shah V, Mani MR, Seath T, Saxena R. Metabolismo del hierro, mutaciones H63D y hemocromatosis hereditaria en pacientes con anemia drepanocítica en la India. *Rev Hematol Mex* 2012;13(2):45-48.
40. Costello DJ, Walsh SL, Harrington HJ, Walsh CH. Concurrent hereditary haemochromatosis and idiopathic Parkinson's disease: a case report series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 Apr. 1;75(4):631-633. doi: 10.1136/jnnp.2003.027441.
41. Fernández MF. Hepatitis crónicas esclerosas (cirrosis hepáticas). Hepatitis crónicas pigmentarias con esclerosis (Cirrosis pigmentarias. Diabetes bronceada), en: Fernández MF (dir.) *Tratado Iberoamericano de Medicina Interna*. Madrid: Edit. Plus Ultra, 1925;4(enfermedades del aparato digestivo):812-814.
42. Brittenham GM. Disorders of iron homeostasis. Iron deficiency and overload. En: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. *Hematology. Basic principles and practice*. Philadelphia: Elsevier, 2013:437-449.
43. Duchini A. Hemochromatosis. *Medscape*® 2017 apr. 3.
44. Zhou T, Neubert H, Liu DY, Liu ZD, Ma YM, Kong XL, et al. Iron binding dendrimers: a novel approach for the treatment of haemochromatosis. *J Med Chem* 2006 Jul. 13;49(14):4171-4182. <https://doi.org/10.1021/jm0600949>.
45. Wu B, Smith B, Grace ND. Hereditary hemochromatosis. En: Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakoff R. *Current diagnosis & treatment. Gastroenterology, hepatology & endoscopy*. New York: McGraw-Hill, 2009:452-459.
46. Pérez TR, Correa P, Restrepo C, Espinosa de R E. Trastornos metabólicos. Hemosiderosis y hemocromatosis. En: Correa P, Arias SJ, Pérez TR, Carbonell L. *Texto de Patología*. México: La Prensa Médica Mexicana, 1970:388-390.
47. Boyd W. Hemochromatosis. En: *The pathology of internal diseases*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1940:383-385.
48. Beretervide JJ, Bounduel AA, Canonico AN, Cardini C, Giusani AA, Lazzari A y col. Enfermedades del hígado y de las vías biliares. Cirrosis pigmentaria o hemocromatosis. En: Cardini C, Beretervide JJ (dirs.) *Terapéutica clínica*. Argentina: Librería El Ateneo Edit., 1952:271-274.
49. Campbell MJ. Hemocromatosis, en: *Patología y clínica médicas*. México: Unión Tipográfica Editorial Hispano-Americana, 1945;II:858-859.
50. Costero I. Hemocromatosis. En: *Tratado de Anatomía Patológica*. México: Edit. Atlante, 1946;I:639-641.
51. Ruiz-Argüelles GJ, Abreu-Díaz G, Ruiz-Delgado GJ. Hemocromatosis hereditaria. Una visión práctica. *Med Univer* 2002;4(14):12-14.
52. Ruiz AGJ, Ruiz DGJ. *Fundamentos de Hematología*. México: Edit. Médica Panamericana, 2014.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.