



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

**“HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA: DIAGNÓSTICO Y ENFOQUE
TERAPÉUTICO ACTUAL ”**

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Velasco Rosero, Nadeska Belén

Tutora: PhD. Leiva Suero, Lizette Elena

Ambato - Ecuador

Mayo 2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de tutora del Artículo Científico sobre el tema:

“HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA: DIAGNÓSTICO Y ENFOQUE TERAPÉUTICO ACTUAL” desarrollado por Velasco Rosero Nadeska Belén, estudiante de la Carrera de Medicina; considero que el artículo científico reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, designado por el Honorable Consejo Directivo de la Facultad Ciencias dela Salud de la Universidad Técnica de Ambato.

Ambato, Mayo 2023

LA TUTORA

PhD. Leiva Suero, Lizette Elena

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios mencionados en el presente Artículo de Revisión : “**HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA: DIAGNÓSTICO Y ENFOQUE TERAPÉUTICO ACTUAL**”. Como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de responsabilidad de mi persona, como autora de este trabajo de titulación.

Ambato, Mayo 2023

LA AUTORA

Velasco Rosero, Nadeska Belén

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, PhD. Leiva Suero Lizette Elena, con CC. 1755550256 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “**HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA: DIAGNÓSTICO Y ENFOQUE TERAPÉUTICO ACTUAL**”, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Mayo 2023

.....
PhD. Leiva Suero, Lizette Elena
CC. 1755550256

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Velasco Rosero Nadeska Belén con CC: 0503286759, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA: DIAGNÓSTICO Y ENFOQUE TERAPÉUTICO ACTUAL”**, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Mayo 2023

LA AUTORA

Velasco Rosero, Nadeska Belén
CC.0503286759

APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: “ **HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA: DIAGNÓSTICO Y ENFOQUE TERAPÉUTICO ACTUAL**”, de Velasco Rosero Nadeska Belén , estudiante de la Carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato.

Ambato, Mayo 2023

Para su constancia firman

PRESIDENTE/A

1er Vocal

2 do Vocal

CARTA DE ACEPTACIÓN



CARTA DE ACEPTACIÓN

La revista científica certifica la aceptación del artículo
titulado: Hemocromatosis Hereditaria: Diagnóstico y Enfoque terapéutico actual

Autores: Nadeska Belén Velasco-Rosero; Lizette Elena Leiva - Suero; Sandra
Elizabeth

Ha sido aceptado para publicación en el volumen 16, el
20/05/2022



ALCIDES ALBERTO
BUSTILLOS ORTIZ



Ph.D. Alberto Bustillos
Revista Investigación y Desarrollo
Editor



DEDICATORIA

“Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente; no temas ni desmayes, porque Jehová tu Dios estará contigo en donde quiera que vayas”

Josué 1: 9

Dedico este trabajo a Dios en primer lugar por brindarme fortaleza y ser mi refugio en todo tiempo, por colocar las personas indicadas en este caminar y así culminar esta meta.

A mi esposo Jhonatan Chanatasi por alentarme día a día a continuar con este sueño, por estar a mi lado en momentos de quebrantamiento y brindarme siempre una palabra de aliento.

A mi abuela Mariana Neto pues es mi fortaleza y ejemplo para alcanzar cada meta propuesta.

A mi madre Ana del Carmen Rosero por su constancia y apoyo incondicional en este proceso.

A mi Margareth Sofia gracias por ser aquella compañía en todas las noches de desvelo.

A toda mi familia y las personas que forman parte de mi vida, quienes son imprescindibles.

Con mucho amor,

Velasco Rosero, Nadeska Belén

AGRADECIMIENTO

Agradezco profundamente a toda mi familia por su amor y apoyo incondicional y como no agradecer a la gran profesional que es la Dra. Lizette Leiva, la misma que tuve la dicha sea mi tutora, que con inteligencia y sabiduría pudo llevarme de la mano hasta la culminación de este proyecto, a los docentes que impartieron sus conocimientos con gran destreza para la formación de buenos profesionales, gracias en si Universidad Técnica de Ambato por ser la casa que nos abrió las puertas para cumplir nuestros sueños.

Velasco Rosero, Nadeska Belén

Hemocromatosis Hereditaria: Diagnóstico y Enfoque terapéutico actual

Hereditary Hemochromatosis: Diagnosis and Current Therapeutic Approach

Resumen

La Hemocromatosis hereditaria, trastorno autosómico recesivo del metabolismo del hierro por gen mutante, que produce un incremento inapropiado de la absorción intestinal y depósito excesivo en células parenquimatosas del hígado, páncreas y corazón afectando su funcionalidad y desencadenando: cirrosis hepática, cáncer, diabetes mellitus, artritis, miocardiopatía, arritmias e hipogonadismo hipogonadotrópico. Las manifestaciones clínicas inician entre los 40 y 60 años, más temprano en hombres que en mujeres, siendo cinco a diez veces más frecuente, con curso progresivo, sin el diagnóstico y tratamiento oportuno ocasiona discapacidad y muerte. El objetivo fue analizar estudios referentes a la actualización de factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed y ClinicalKey, EMBASE, LILACS durante el periodo 2017-2022 en el contexto internacional, regional y local. La revisión sistemática de artículos aportó un total de 48 registros, de los cuales 29 eran elegibles; de estos, 4 no eran relevantes al objeto de esta revisión, por lo que quedaron incluidos 25. Los factores de riesgo más significativos son los antecedentes familiares de hemocromatosis, el consumo de alcohol, de hierro y de macrodosis de ácido ascórbico. En el diagnóstico fue significativa la asociación clínica de hepatomegalia, pigmentación cutánea, diabetes mellitus, miocardiopatía e hipogonadismo, más la cuantificación del depósito parenquimatoso de hierro, análisis de funcionalidad hepática, ferritina sérica, porcentaje de saturación de transferrina, biopsia hepática y análisis genético. El tratamiento consiste en flebotomía y quelación.

PALABRAS CLAVE: HEMOCROMATOSIS, PROTEÍNA DE LA HEMOCROMATOSIS, HIERRO

Abstract

Hereditary hemochromatosis, autosomal recessive disorder of iron metabolism, by mutant gene that produces an inappropriate increase in intestinal absorption and excessive deposition in parenchymal cells of the liver, pancreas and heart affecting its functionality and triggering: liver cirrhosis, cancer, diabetes mellitus, arthritis, cardiomyopathy, arrhythmias and hypogonadotropic hypogonadism. Clinical manifestations begin between 40 and 60 years, earlier in men than in women, being five to ten times more frequent, with progressive course, without diagnosis and timely treatment causes disability and death. The objective was to analyze studies related to the updating of risk factors, diagnosis and treatment of the disease. A systematic search was carried out in the databases PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, Dyna Med and Clinical Key, EMBASE, LILACS during the period 2017-2022 in the international, regional and local context. The systematic review of articles provided a total of 48 records, of which 29 were eligible; of these, 4 were not relevant to the subject of this review, so 25 were included. The most significant risk factors are a family history of hemochromatosis, alcohol, iron and ascorbic acid macro dose. In the diagnosis, the clinical association of hepatomegaly, skin pigmentation, diabetes mellitus, cardiomyopathy and hypogonadism was significant, plus the quantification of parenchymal iron deposit, analysis of liver functionality, serum ferritin, percentage of transferrin saturation, liver biopsy and genetic analysis. Treatment consists of phlebotomy and chelation.

KEYWORDS: HEMOCHROMATOSIS, HEMOCHROMATOSIS PROTEIN, IRON

Introducción

La hemocromatosis es un trastorno frecuente del almacenamiento del hierro, con incremento inapropiado de su absorción intestinal lo cual conlleva a un depósito en cantidades excesivas en células parenquimatosas de diversos órganos ocasionando lesión hística y trastorno funcional consecuente.

El síndrome clínico de diabetes, cirrosis e hiperpigmentación cutánea fue descrito inicialmente por Armand Trousseau en 1865, en 1889 Von Recklinghausen, en 1889, acuña el término de hemocromatosis para este síndrome al identificar el hierro como el pigmento que aparece en los órganos afectados y su procedencia hemática. En 1935 Sheldon concluye que la enfermedad es familiar y está causada por un error congénito del metabolismo del hierro, aunque la naturaleza genética de la enfermedad no se comprobó hasta 1975, por Simon y cols. al demostrar la asociación con el alelo HLA-A3 en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en el cromosoma 6. Posteriormente en 1996 se identifica el gen responsable de la H por Feder inicialmente denominado HLA-H y posteriormente HFE. El descubrimiento del gen permitió realizar prevención primaria de la misma directamente o previo cribado fenotípico, en una enfermedad reconocida como la alteración genética del siglo XXI. Se hace importante definir algunos términos: hemosiderosis y hemocromatosis. La hemosiderosis representa la presencia de hierro que se puede teñir en los tejidos; mientras que la hemocromatosis implica una sobrecarga progresiva y potencialmente grave de este mineral, que ocasiona fibrosis y falla orgánica. Sus manifestaciones clínicas más frecuentes son la cirrosis hepática, diabetes mellitus, artritis, miocardiopatía e hipogonadismo hipogonadotrópico.

Definiéndose la Hemocromatosis hereditaria o genética, como un trastorno causado por la herencia de un gen mutante inicialmente considerado el HFE, que aparece con un enlace firme al locus HLA-A en el cromosoma 6p. Posteriormente se ha descrito formas más raras de la enfermedad causadas por mutaciones en otros genes clave participantes en el metabolismo del hierro.

Figura 1

Clasificación de la Hemocromatosis Hereditaria



Nota: Variantes genéticas de la Hemocromatosis hereditaria. Elaboración propia de los autores.

En dependencia del gen mutado se define que tipo de hemocromatosis se presenta, la mayoría es de carácter autosómico recesivo, sin embargo, solo el tipo 4 es autosómico dominante, cada tipo es causado por mutaciones en diferentes genes, los mismos que están implicados en el metabolismo del hierro (Porter JL, 2021) (Regino CA 2021).

La prevalencia de hemocromatosis se ha incrementado en Latinoamérica en los últimos años, debido a que su etiología es genética se relaciona con diversos antecedentes históricos relacionado a diversas poblaciones, uno de los más importantes es la inmigración de españoles a las Américas fue masiva a finales

del siglo XVI y principios del XX, tomando en cuenta que en Ecuador existe una diversidad de etnias residiendo y por lo mismo una relación genética. (Rodríguez.I, 2017) la enfermedad está distribuida a nivel mundial, sin embargo, la población de raza blanca tiene una prevalencia de 0.44 %, por otro lado los nativos americanos presentan un 0.11 %, los hombres se ven afectados de dos a tres veces más que las mujeres, ya que las mujeres se vuelven sintomáticas tiempo después que los hombres debido a la pérdida de sangre asociada a las menstruaciones y el embarazo favoreciendo la eliminación de hierro (Prashanth. JL , 2021).

La enfermedad está producida por un trastorno del metabolismo del hierro, con excesivo depósito en algunos tejidos, el cuerpo pierde la facultad de excretar el exceso del mismo (Benjumea, A. 2019), pudiendo desencadenar una disfunción de multiplicidad de órganos: hígado, corazón, páncreas, tiroides, articulaciones, la piel, la hipófisis y las gónadas (Barton JC, 2018) (Adams PC. 2020)

La sobrecarga de hierro principalmente se deposita en las células parenquimatosas como hemosiderina, ocasiona la muerte celular y el reemplazo de estas se dará por deposición fibrosa, la misma que va a causar deterioro de la función de los órganos y destrucción de los mismos, también puede causarse por deficiencia de hepcidina, incluyendo la disminución de producción o de la unión de hepcidina ferroportina (Brissot P, 2018).

Son frecuentes las complicaciones atribuibles a la enfermedad: 75% cirrosis hepática, 50% diabetes, artropatía, miocardiopatía, hipogonadismo, hiperpigmentación de la piel, 50 % coiloniquia del pulgar y 25% en todos los dedos, cáncer de hígado, infecciones por Yersinia enterocolica, Vibrio vulnificus y Listeria monocytogenes según (Prashanth Rawla, 2021) (Rodríguez.I 2017) (Martínez-Ortega. P, 2021).

El presente artículo recoge una revisión sistemática de la literatura de los últimos cinco años enfocado a una actualización sobre factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento.

Objetivo

Analizar estudios referentes a la actualización de factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la Hemocromatosis hereditaria, tomando como base una revisión sistemática de la literatura, para elevar la calidad del ejercicio profesional a partir de la mejor evidencia científica disponible.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura médica existente sobre la Hemocromatosis hereditaria, mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, Dyna Med y Clinical Key durante el periodo 2017-2022. Además, se realizó revisión de los informes de la OMS y la Organización Panamericana de la Salud durante los años.

Figura 2.

Flujograma de la metodología utilizada para la selección de las publicaciones



Nota: Elaboración propia de los autores

Dos de los autores de esta investigación revisaron de forma independiente la literatura, mientras que un revisor extractó los datos. Se utilizaron métodos estadísticos descriptivos e inferenciales: se emplearon dos modelos para combinar estadísticamente los resultados, el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios, lo cual permitió resumir de manera sintética los elementos

fundamentales atendiendo a la actualización en cuanto a factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento. Lo anterior permite a los profesionales apropiarse de las competencias necesarias para prevenir, diagnosticar y tratar esta enfermedad, evitar las complicaciones y motivar el desarrollo de estrategias de prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz.

Resultados

La revisión sistemática de artículos aportó un total de 48 registros todos en revistas científicas, de los cuales 29 eran elegibles; de estos, 4 no eran relevantes al objeto de esta revisión, por lo que quedaron incluidos 25. La no elegibilidad se debió a limitaciones en aporte de nuevos datos, publicación en revista de impacto, informes parciales y no disponer de texto completo del artículo.

En la Tabla 1 están plasmadas las publicaciones revisadas y sus resultados más significativos:

Tabla 1

Resumen de aportes de los artículos incluidos en la revisión sistemática

Número de referencia	Título del artículo	Autores	Revista	Año	Aportación
1	Hemochromatosis	Joann L. Porter; Prashanth Rawla.	National Library of Medicine	2021	Epidemiología / complicaciones
2	HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA	Ángela Benjumea MD, Juan Manuel Murillo MD.	Revista Electrónica de Biomedicina	2019	Fisiopatología
3	Hemochromatosis	James C Barton, MD and Corwin Q Edwards, MD.	National Library of Medicine	2018	Fisiopatología
4	Hemochromatosis: Ancient to the Future	Adams, PC.	National Library of Medicine	2021	Fisiopatología
5	Haemochromatosis.	Pierre Brissot , Antonello Pietrangelo , Paul C Adams, Barbara de Graaff , Christine E McLaren , Olivier Loréal	National Library of medicine / pubmed	2017	Fisiopatología de hepcidina
6	Ancestral association between HLA and HFE H63D and C282Y gene mutations from northwest Colombia	Libia M Rodriguez , Mabel C Giraldo , Laura I Velasquez , Cristiam M Alvarez , Luis F Garcia , Marlene Jimenez-Del-Rio and CarlosVelez-Pardo	National Library of Medicine / pubmed	2021	Antecedentes históricos
7	Aspectos relevantes en	Carlos Andrés Regino-	Hepatología	2021	Clasificación de

	hemocromatosis hereditaria	Agamez , Javier Enrique Pacheco-Paternina, Kevin Navarro-Beleño, Marco Antonio Luján-Ramos			hemocromatosis / manifestaciones clínicas
8	Tratamiento terapéutico de primera elección para pacientes diagnosticados con hemocromatosis hereditaria	<u>Moya Valarezo, Kevin Ivan</u>	Repositorio digital Utmach	2021	Definición
9	Hemocromatosis	Guillermo Murillo-Godínez	Medigraphic	2021	Definición
10	Hemocromatosis I informe de un caso	Dra. Elayne Esther Santana Hernández	Medigraphic	2021	Hemocromatosis I
11	Factores que favorecen e impiden la absorción del hierro. Hemocromatosis.	Patricia Fernández-Mellado Gómez	Repositorio digital de Universidad Complutense	2019	Hemocromatosis tipo II y tipo III.
12	Hemocromatosis tipo 1. Informe de caso	Dra. Elayne Esther Santana Hernández	Acta médica del Centro	2019	Hemocromatosis tipo 1
13	ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS BASES BIOQUÍMICAS, MOLECULARES, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	Cortizo, Ana María	SEDICI	2021	Niveles de hierro acumulados
14	Hemocromatosis neonatal. Diez años ~ en un cambio de paradigma	Elena García Victori, Raquel Mañas, Yolanda Castilla Fernández, César W. Ruiz Campillo, Félix CastilloSalinas	Anales de Pediatría	2019	Historia clínica/ examen físico
15	Hemocromatosis: impacto cognitivo y psicosis. A propósito de un caso.	<u>José Juan Tascón Cervera ; María Herrera Muñoz ; Juan Fernando Dorta González ; Andrés Leandro Sánchez Pavesi ; Lucía Povedano García; Fernando Jesús García Gómez-Pamo</u>	Dialnet	2022	Historia clínica/ examen físico
16	Hemocromatosis hereditaria con síndrome de ovario poliquístico. A propósito de un caso.	Rebeca Radice, Alberto Lovera, Shirley Rojas, Fabiola González, Noelia Paredes, Diana Bogarin, Diego Ortigoza, Paulo Sosa, Blas Morel, Susan Ocampos	Revista Argentina de Medicina	2022	Manifestaciones clínicas
17	HIPERFERRITINEMIA Y HEMOCROMATOSIS. HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA CON GENOTIPO MUTADO HFE C282Y.	Marta Ortega Zamorano	Repositorio de Universidad de Zaragoza	2017	Pruebas de laboratorio
18	Hemocromatosis y rendimiento deportivo.	P. Martínez-Ortega ; J. Benítez-Porres	Dialnet	2021	Fisiopatología de la hepcidina

19	Hemocromatosis hereditaria: debut como cirrosis compensada de diagnóstico incidental. Reporte de un caso y revisión del tema.	Mariana Brin, Julio Spiess, Marcelo Valverde, Laura Llambí	Revista Uruguaya de Medicina Interna	2021	Tratamiento
20	Hereditary hemochromatosis: Integrative literature review	M. A. Kohut A. C. Rosa C. A. S. Flores	Scientific Electronic archives	2021	Tratamiento
21	Liver transplant: survival in the Carlos Andrade Marín Hospital from May 2016 to December 2019	<u>Abad González, John Byron</u> <u>Galarza Villavicencio, Dorian</u> <u>Patricio Chong Menendez, Ricardo</u> <u>Javier Guerrero Toapanta, Fausto</u> <u>Marcos Viteri Avila, Stefanny</u> <u>Ibeth Piedra Andrade,</u> <u>Jefferson Santiago</u>	Scientific <u>journals</u> <u>Revista Médica Científica Cambios</u>	2020	Tratamiento
22	Detection of HFE haemochromatosis in the clinic and community using standard erythrocyte tests.	<u>Niwansa Adris, Simon Hazeldine, Peter Bentley, Debbie Trinder, Anita C G Chua, Lawrie W Powell, Louise E Ramm</u> <u>Grant A Ramm, John K Olynyk</u>	Blood Cells Mol Dis	2019	Tratamiento
23	Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis.	<u>Catherine R. Murphree, Nga N. Nguyen, Vikram Raghunathan, Sven R. Olson, Thomas DeLoughery, Joseph J. Shatzel</u>	Vox Sanguinis	2020	Tratamiento
24	Clinical Guideline: Hereditary hemochromatosis.	Kowdley, Kris V. MD, FAGC; Brown, Kyle E. MD, MSc; Ahn, Joseph MD, MS, MBA, FAGC (GRADE Methodologist); Sundaram, Vinay MD, MSc	The American Journal of Gastroenterology	2022	Tratamiento
25	Hemocromatosis Hereditaria, Tratar la sobrecarga férrica	Patricia Quigley	Elsevier		Tratamiento

Nota: Elaboración propia de los autores

Definición

Es una enfermedad caracterizada por una absorción excesiva de hierro, la cual gradualmente se acumula hierro en distintos órganos, principalmente en el corazón, hígado y páncreas, lo cual lleva al deterioro de los órganos y pérdida

de funcionalidad de los mismos, se transmite por una herencia autosómica recesiva, es una enfermedad congénita caucásica (Moya Valarezo KI, 2021).

Clasificación

La **hemocromatosis hereditaria** (HH) es un grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por la acumulación excesiva de hierro en los tejidos. Existen 6 tipos clásicos de HH: HH tipo 1 (HFE), HH tipo 2 (genes HJV y HAMP), HH tipo 3 (gen TFR2), HH-4 (gen SLC40A1) y HH debido a mutaciones en el gen BMP6. Las formas 1, 2 y 3 son enfermedades autosómicas recesivas y la forma 4 y la debida a mutaciones en el gen BMP6 son dominantes.

Hemocromatosis Tipo 1 o HH clásica también llamada hemochromatosis clásica (OMIM # 235200), representa el 90% de los casos, es la forma más común de HH y se debe principalmente a la mutación homocigótica Cys282Tyr del gen HFE. Este se ubica en el brazo corto del cromosoma 6, este codifica para la proteína HFE; la mutación más común de este gen se da cuando existe la sustitución de tirosina por cisteína en la posición 282 causando la mutación (C282Y), lo que produce a un plegamiento anormal de la proteína, llevando a una mala captación o captación anormal de hierro por los tejidos en los que se expresa. Existen otras mutaciones en este gen, como la H63D, en donde se presenta una sustitución de histidina por ácido aspártico, y la S65C, esta es menos frecuente, donde hay una sustitución de una serina por una cisteína. Afecta a los hombres más que a las mujeres. Inicio entre los 30 y los 50 años de edad, expresada clínicamente como fatiga crónica, pigmentación oscura de la piel y puede causar afectación grave del hígado, páncreas, articulaciones, huesos, glándulas endocrinas o el corazón, dando lugar a diversas complicaciones: cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, diabetes mellitus, artropatía, osteoporosis, hipogonadismo hipogonadotrópico e insuficiencia cardíaca. Las alteraciones bioquímicas incluyen niveles séricos elevados de hierro, saturación de transferrina sérica y niveles de ferritina sérica. Un análisis genético con resultado homocigoto para la mutación Cys282Tyr confirma el diagnóstico de HH de una manera no invasiva. El tratamiento consiste en flebotomías (drenaje sanguíneo), inicialmente se realizan semanalmente y

posteriormente se reduce la frecuencia de las extracciones de sangre. La hemocromatosis tipo 1 tiene mejor pronóstico si se diagnostica tempranamente con el tratamiento adecuado antes de aparecer las complicaciones graves (Regino-Agamez CA , 2021) (Hernandez. E, 2019).

La **hemocromatosis juvenil**, o **HH tipo 2a** (OMIM # 602390) descrita en 1930 con el nombre de Síndrome hepatorenal del corazón y endocrino, es causada por la mutación en el gen HJV (HFE2) que codifica para la proteína hemojuvenil (HJV). La **hemocromatosis tipo 2b**, también llamada HH juvenil (OMIM # 602390) es una forma rara asociada a mutaciones en el gen de la hepcidina (HAMP), cursa con elevación de los niveles séricos de ferritina, saturación de transferrina y hierro sérico, que generan sobrecarga severa de hierro, insuficiencia cardíaca e hipogonadismo hipogonadotrópico a edad temprana (adultos menores de 30 años) (Regino-Agamez CA ,2021) (Mellado Gómez PF, 2018).

La hemocromatosis tipo 3 (gen TFR2) es una enfermedad rara (OMIM # 604250) muestra elevación de los niveles de ferritina sérica, saturación de transferrina y hierro sérico, lo que genera una severa sobrecarga de hierro en varios tejidos, especialmente en el hígado. Las manifestaciones clínicas de la HH tipo 3 son muy similares a la HH tipo 1, aunque los pacientes suelen presentar síntomas más graves y a edades más tempranas (Mellado Gómez PF, 2018).

Tipo 4 es causada por la mutación del gen de la ferroportina (SLC40A1), el cual sirve como receptor para la hepcidina, en la mayoría de casos la hemocromatosis hereditaria se caracteriza por una producción inadecuadamente baja de la hormona hepcidina (Regino-Agamez CA , 2021).

Las mutaciones en el gen SLC40A1 que codifica la ferroportina (FPN1) (OMIM # 604653) causan dos tipos de trastornos del metabolismo del hierro, ambos autosómicos dominantes (OMIM # 606069):

La enfermedad de ferroportina 4a es la más común de las dos, suele manifestarse asintomática, sin complicaciones ni sobrecarga hepática de hierro en el futuro. Esta enfermedad se caracteriza por la elevación de la ferritina sérica,

con valores normales y/o baja saturación de transferrina y una tendencia a la anemia en pacientes que han recibido flebotomía. La sobrecarga de hierro ocurre en los macrófagos del sistema reticuloendotelial del bazo y el hígado, pero no en los hepatocitos. El curso de esta enfermedad suele ser de naturaleza benigna.

La enfermedad de ferroportina 4b o HH tipo 4b, cursa con elevación de la ferritina sérica, la saturación de transferrina y sobrecarga hepática de hierro en los hepatocitos, hepatomegalia y cirrosis del hígado. Es menos común que el tipo 4a y se debe a mutaciones específicas que confieren resistencia a la ferroportina que se degrada por la interacción con la hormona hepcidina.

Hemocromatosis tipo 5 se corresponde con IRE de Ferritina H mutado

Hemocromatosis tipo 6, típica de las Islas Salomón en el Pacífico (Melanesia), en 1990, se describió una extensa familia con hemocromatosis sin relación con el gen HFE y con forma de aparición autosómica dominante.

Fisiopatología

Normalmente el contenido corporal de hierro plasmático se mantiene constante en 3 a 4g, la absorción por la mucosa intestinal equivale a las pérdidas. Representando una cantidad de 1mg/día en el varón y 1,5 mg/día en la mujer menstruante. En la hemocromatosis la absorción por la mucosa es inadecuada para las necesidades del organismo humano y asciende a 4mg/día o más. Esta acumulación progresiva del hierro produce un incremento precoz del hierro plasmático, aumento de la saturación de la transferrina y elevación progresiva de la ferritina plasmática. El origen del hierro plasmático son los enterocitos y macrófagos, el hierro se transporta por medio de la ferroportina, la misma que se encuentra en la membrana basolateral de los enterocitos y citoplasmática de los macrófagos. La ferroportina es el único exportador de hierro celular, por otro lado la hepcidina es un péptido que secreta los hepatocitos como respuesta a la sobrecarga de hierro, regulando la actividad de la ferroportina, la unión de la hepcidina y ferroportina (Brissot P, 2018).

Los niveles de hepcidina bajos aumentan la movilización del hierro desde los

macrófagos y enterocitos hacia el plasma, de esta manera aumenta la concentración de hierro como también la saturación de transferrina presentándose por encima de 75%, el hierro que no está unido a la transferrina es absorbido por células hepáticas, endocrinas, pancreáticas, cardíacas, causando un exceso en el parénquima de los órganos (Regino Agamez CA, 2021).

Generalmente la hemocromatosis es el resultado de mutaciones en el gen HFE, el cual se relaciona a la proteína HFE, esta proteína se localiza en la membrana celular, cuando la mutación es C282Y, se produce una proteína HFE la misma que es incapaz de unirse a la B2-microglobulina, impidiendo su transporte a la superficie celular, acumulándose a nivel intracelular y después causa una disminución en la expresión del ARNm de la hepcidina, generando niveles bajos de hepcidina en el plasma y la acumulación del hierro (Santana Hernández. E, 2019).

Además se presume que aumenta la afinidad entre el receptor de la transferrina y la transferrina, causando una mejor captación de hierro en diferentes tejidos. Las mutaciones en genes SLC40A1 o HAMP tienen una pérdida de actividad de hepcidina o pérdida de sensibilidad de la ferroportina a la hepcidina.

El hierro acumulado genera un aumento de peroxidación lipídica y se produce daños a organelas celulares y al ADN, alterando el metabolismo celular y genera un desequilibrio entre la producción y la degradación de los componentes de la matriz extracelular como resultado a la agresión crónica, desencadenando la producción de citocinas profibrogénicas, mayor síntesis de colágeno, fibrosis patológica y cirrosis hepática avanzada, las células más afectadas por el exceso de hierro con los hepatocitos, células cardíacas y endocrinas (Brin M, 2019).

Las manifestaciones clínicas reflejan el daño producido por acumulación de Fe en los tejidos y se expresan cuando los niveles de Fe acumulados alcanzan los

20-40 g, es decir, unas 10 veces más de lo normal (Cortizo. A, 2021).

Diagnóstico

El diagnóstico oportuno de hemocromatosis puede prevenir el daño de diversos órganos, debido al depósito excesivo de hierro, se requiere la evaluación completa del paciente, basándonos en la historia clínica principalmente en los antecedentes del paciente, exámenes de laboratorio, pruebas genéticas, pruebas de imagen e histológicas para confirmar la enfermedad (Adris N, 2019) y (Murphree CR, 2020). Es de destacar que la enfermedad se diagnostica cada vez más como hallazgo incidental en relación con otras enfermedades, ante una elevada saturación de transferrina o ferritina elevada y menos en base a criterios clínicos

Manifestaciones clínicas precoces

Síntomas inespecíficos: artralgias, astenia, debilidad, impotencia, ante estas manifestaciones se sugiere realizar índice de saturación de transferrina (IST), ferritina como marcador de acúmulo de hierro pero no es útil para el diagnóstico precoz cuando la enfermedad no ha evolucionado. La trombocitopenia puede ser una alteración inicial en el desarrollo de la enfermedad por efecto tóxico directo del hierro sobre las plaquetas.

Figura 3

Estadios de sobrecarga de hierro en Hemocromatosis hereditaria



Nota: Elaboración propia de los autores

Los principales factores de riesgo para la enfermedad son: consumo de alcohol y la existencia de antecedentes familiares de hemocromatosis.

La expresión clínica es más tardía, menos grave en mujeres, probablemente debido a la menstruación y embarazos, y predominan la astenia y artropatía

La afectación hepática grave usualmente aparece después de los 35 años, relacionada a la ingesta o pérdida de hierro, alcoholismo, obesidad y hepatitis B y C, que pueden ser considerados como factores extrínsecos que pueden incidir en la historia de la enfermedad

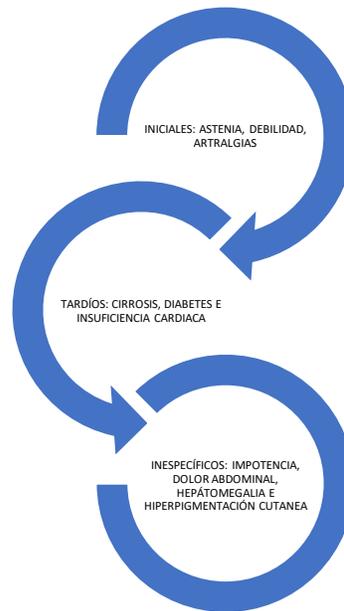
Interrogatorio y Examen físico

Los pacientes suelen ser asintomáticos, con edades entre los 40 a 60 años de edad, siendo más prevalente en el género masculino, con manifestaciones inespecíficas tales como fatiga, artralgias, hepatomegalia, impotencia, condrocalcinosis, disminución de la libido, diabetes mellitus, hipotiroidismo,

insuficiencia cardiaca (Cortizo. A, 2021); En neonatos se presenta con ictericia, hipoglucemia, coagulopatía, hepatomegalia, distensión abdominal, shock, anasarca, edema (Tascón Cervera. JJ , 2021) y (Radice.R, 2020).

Figura 3

Síntomas clínicos según temporalidad de aparición



Nota: Elaboración propia de los autores

Figura 4.

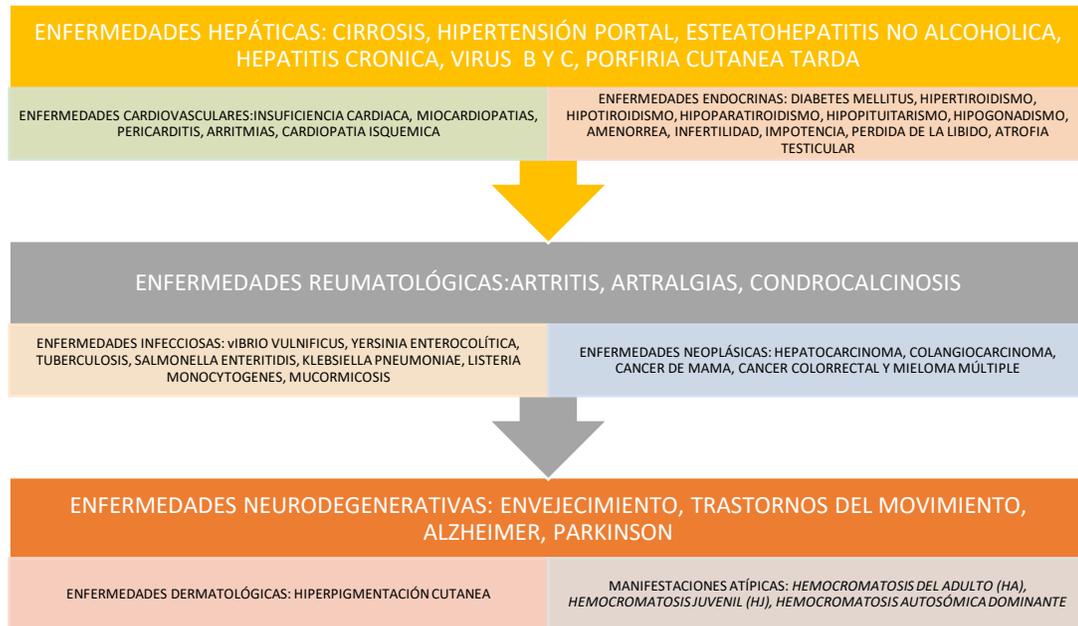
Frecuencia de manifestaciones clínicas más comunes en la Hemocromatosis hereditaria



Nota: Elaboración propia de los autores

Figura 5

Trastornos clínicos relacionados con la Hemocromatosis hereditaria



Nota: Elaboración propia de los autores

Pruebas de laboratorio

En un paciente con sospecha de hemocromatosis se debe solicitar un hemograma, glucosa, colesterol total y HDL, triglicéridos, transaminasas, GGT, proteína C reactiva y serologías de hepatitis, saturación de transferrina y ferritina sérica, encontrándose valores de ferritina en mujeres >200 ng/mL y en hombres >300 ng/mL y el valor de ferritina mayor de 1.000 ng/ mL se relaciona con sobrecarga de hierro a nivel tisular, la concentración de ferritina sola no es un predictor confiable, ya que se puede elevar debido a otras enfermedades: en 1995 se describió el síndrome de hiperarritinemia hereditaria catarata, con niveles elevados de ferritina sérica sin sobrecarga de hierro, cataratas

congénitas y herencia autosómica dominante; la sobreproducción de ferritina en suero también puede deberse a mutaciones en la secuencia codificante del gen para la L-ferritina, en 2009 Kannengiesser describió una nueva forma de hiperferritinemia genética, conocida como hiperferritinemia benigna sin sobrecarga de hierro, con herencia dominante; en 2001, Kato describió una mutación en el sensible al hierro IRE localizado en el 5' UTR del gen de ferritina-H (FTH1) en una familia japonesa con síndrome de sobrecarga de hierro y patrón de herencia dominante, esta mutación produce sobrecarga de hierro en el hígado, el páncreas y el corazón, y el hierro sérico elevado y la ferritina.

La transferrina es la mejor prueba de detección para sobrecarga de hierro, si presenta valores >45% son indicación para el análisis de la mutación en el gen HFE, Si la saturación de la transferrina es <45% y se descartan causas de hiperferritinemia no relacionada con Hemocromatosis.

Valores referenciales:

- Hierro (Fe): método inmunturbidimétrico. Valor de referencia en hombres: 59-158 ug/dl; en mujeres: 37-145 ug/dl }
- Transferrina: método inmunturbidimétrico. Valor de referencia: 200-360 mg/dl
- Ferritina sérica: método inmunturbidimétrico. Valor de referencia en hombres:30-400 ng/ml y en mujeres: 15-150 ng/ml.
- Índice de saturación de transferrina (IST): Valor de referencia; Valor de referenci: 20-50%. (Cortizo. A, 2021).

Pruebas genéticas

El gen HFE es la piedra angular para el diagnóstico genético y la detección de HH. La evaluación genotípica de la mutación C282Y, H63D y S65C en el gen HFE se debe realizar en pacientes con alta saturación de transferrina y ferritina elevada, La detección de genes nuevos, incluidos TfR2, SLC40A1 (ferroportina), HAMP y HJV contribuye a una evaluación más completa y extensa de pacientes con sobrecarga de hierro inexplicable (Regino-Agamez CA, 2021).

Estudios de imagen

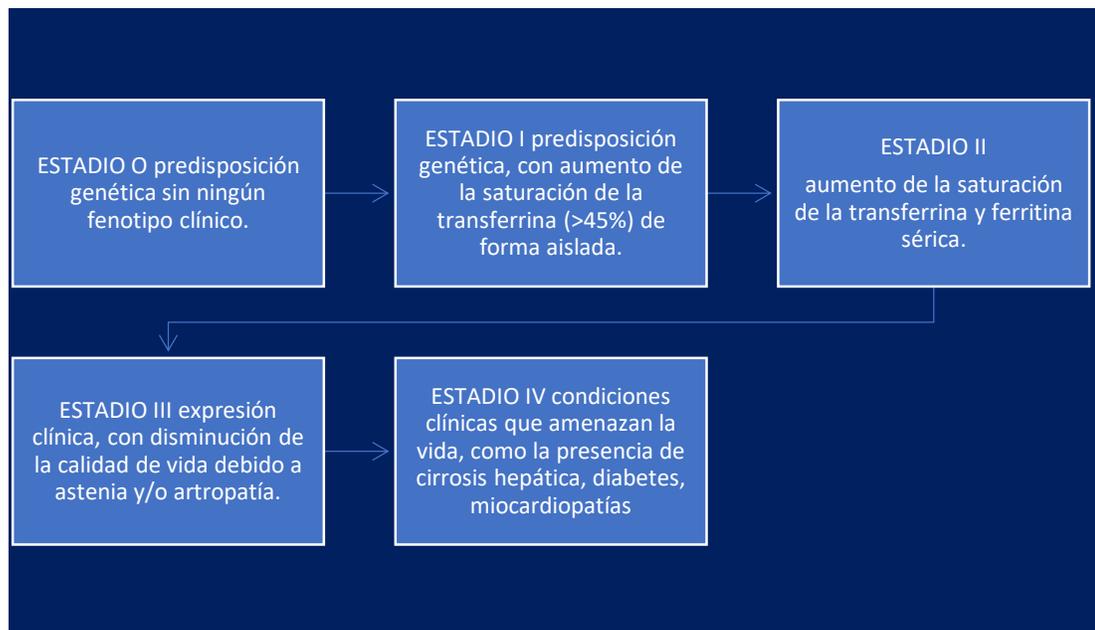
Se recomienda realizar una resonancia magnética de ser necesario para determinar depósitos de hierro a nivel hepático (Regino-Agamez CA, 2021).

Biopsia hepática

La biopsia hepática es considerada como el gold estándar para la determinación de sobrecarga férrica en el hígado, y para facilitar a su vez la evaluación de enfermedades hepáticas dado que permite un análisis a fondo de la histología tisular, sin embargo es un método invasivo cuya tasa de complicaciones es aceptable, típicamente alrededor del 0,5%, por otro lado amenaza la vida por riesgo de hemorragias (Zamorano. M, 2017).

Figura 6.

Estadios clínicos de la enfermedad



Nota: Elaboración propia de los autores

Tratamiento

El tratamiento estándar es la flebotomía el cual se ha utilizado por los últimos 70 años, en pacientes homocigotos C282Y si los niveles de ferritina están sobre los 300ug/l en hombres y en mujeres premenopáusicas 200ug/l o con saturación de transferrina del 45%, poseen factores de riesgo para desarrollar cirrosis, se puede considerar iniciar el tratamiento y monitoreo periódico de la función hepática.

En pacientes con factores de riesgo para desarrollar fibrosis hepática se recomienda vigilancia clínica con una evaluación de transaminasas de forma periódica, en la fase de inicio comienzan con 500cc de forma semanal, en promedio disminuye de 200 a 250 mg de hierro en el cuerpo, se debe verificar una hemoglobina mayor a 11gr/dl, y los niveles de ferritina debe mantenerse entre los 50 – 100 ug/l (Byron J, 2020).

Como segunda opción se puede utilizar quelantes de hierro como deferoxamina, deferoxirox y deferiprone, sin embargo no se recomiendan en primera línea en pacientes con hemocromatosis, solo se recomienda cuando los objetivos de la flebotomía no se logran, por otro lado el trasplante hepático esta indicado en enfermedad hepática terminal, logrando que los niveles de hepcidina sean normales. Los agentes quelantes están indicados si la anemia o hipoproteinemia son muy graves e impiden la flebotomía.

Existen varias estrategias con potencial aplicación clínica, que se encuentran en estudio: Análogos de hepcidina: Aunque el tratamiento de elección actual para HH continúa siendo la flebotomía, los análogos de hepcidina podrían llegar a ser tratamientos de talasemias y otras anemias hereditarias que se acompañan de sobrecarga de Fe, casos en los que la flebotomía no es un tratamiento de elección.

Antagonistas de hepcidina: los antagonistas de hepcidina podrán ser utilizado como tratamiento de anemias causadas por inflamación.

Dosaje de Hepcidina en sangre o en orina: Puede ser útil para realizar el diagnostico diferencial entre Anemia infecciosa (donde hay aumento de los

niveles de hepcidina) de anemia por deficiencia de Fe (donde hay una disminución de los niveles de hepcidina). Además, se podría realizar el diagnóstico diferencial en HH tipo 1 y 3 (en las cuales hay una deficiencia de hepcidina) de la HH tipo 4A donde los niveles de de hepcidina están disminuidos (Cortizo. A, 2021). Sin embargo como ultima opción se puede pensar en un trasplante hepático (Byron J,2020).

El trasplante se da cuando aparece cirrosis descompensada o carcinoma hepatocelular en un estadio temprano, este tratamiento puede salvar vidas, sin embargo en muchos países es poco accesible, en la actualidad la supervivencia es similar a la de otros pacientes trasplantados por otras causas (Kowdley KV, 2019).

En los hombres, la hormonoterapia con testosterona o con gonadotropinas, puede ayudar a mejorar la pérdida del deseo sexual y los cambios en las características sexuales secundarias.

Discusión

Se hace imprescindible establecer el diagnóstico diferencial de la Hemocromatosis primaria hereditaria, de otras por sobrecarga secundaria de hierro, no hereditarias: Anemias por Sobrecarga de Hierro (Talasemia Mayor, Anemia Sideroblástica, Anemias Hemolíticas Crónicas), Sobrecarga de hierro transfusional y/o parenteral, Sobrecarga de hierro en la dieta, Enfermedad hepática crónica (Hepatitis B, Hepatitis C, Cirrosis alcohólica, Esteatohepatitis no alcohólica, Porfiria cutánea tardía, Síndrome dismetabólico de sobrecarga de hierro, Estado ulterior a derivación portocava), Sobrecarga de hierro del Africa Subsahariana, Sobrecarga de hierro neonatal, Aceruloplasminemia y Atransferrinemia congénita (Porter JL, 2021) y (Hernandez. E, 2019).

Después de establecer el diagnóstico confirmado de Hemocromatosis hereditaria hay que examinar y dar consejos a los miembros de la familia, tanto a los asintomáticos, como a los sintomáticos si muestran una saturación mayor de transferrina y elevada concentración de ferritina sérica. A todos los parientes

de primer grado de los pacientes con mutaciones C282Y y H63D se les debe realizar análisis genético y consejería adecuada. En personas afectadas es importante confirmar o excluir la presencia de cirrosis hepática y aplicar tratamiento precoz. Cuando están afectados los hijos de un paciente masculino con Hemocromatosis, lo más frecuente es que exista una forma homocigota-heterocigota.

En cuanto a la pesquisa en la población, se podría realizar una prueba de DNA a los neonatos; no obstante, como la sobrecarga de hierro no aparece hasta el Segundo, tercero o cuarto decenio de la vida y se ha confirmado una penetrancia variable, por consenso se estima que el método más práctico es realizar la detección sistemática en función de la expresión fenotípica (Hernandez. E, 2019) (Quigley.P, 2017).

Conclusiones

Se hace imprescindible diseñar estrategias con el fin de aumentar la detección de casos basado en programas educacionales que abarcan todos los niveles de atención en salud. La acuciosidad diagnóstica debe ir más allá de la triada clásica e incorporar la sospecha clínica ante síntomas inespecíficos y patologías crónicas relacionadas (diagnóstico individual de casos aislados), así como la búsqueda activa de casos, el cribado poblacional o masivo en asintomáticos, el despistaje familiar entorno al individuo afecto ya sea por diagnóstico clínico o por hallazgo de autopsia.

El consume de alcohol y los antecedentes patológicos familiares de Hemocromatosis siguen siendo considerados los principales factores de riesgo.

El procedimiento diagnóstico parte de la sospecha clínica e incorpora la determinación del índice de saturación de transferrina, si $\geq 45\%$, determinar el genotipo y completar el estudio de sobrecarga férrica; considerando que el diagnóstico se define en términos fenotípicos y las alteraciones genéticas muestran sólo la susceptibilidad para su desarrollo.

El tratamiento consiste en eliminar el exceso de hierro corporal y de soporte de los órganos lesionados, donde se recomienda las flebotomías periódicas y los agentes quelantes.

Agradecimientos

Al GRUPO DE INVESTIGACION ACADEMICA Y CIENTIFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON PROYECCION SOCIAL K'USKIYKUY YACHAY SUNTUR y al Proyecto de investigación PFCS 42 "CARACTERIZACIÓN DE MARCADORES GENETICOS E INMUNOLÓGICOS CON VALOR DIAGNOSTICO, PRONOSTICO Y TERAPEUTICO EN CANCER DE MAMA Y CUELLO UTERINO" aprobado por RESOLUCION Nro. UTA-CONIN-2021-0059-R y reforma RESOLUCIÓN Nro. UTA-CONIN-2021-0312-R

Bibliografía

La lista de referencias bibliográficas incluye solo las fuentes que han sido citadas o comentadas en el artículo. Esta lista se presenta alfabéticamente.

Cada referencia debe contener: autor/es, año de publicación, título de la obra y datos de publicación. Utilizar formato APA 7ta. Edición.

- Adams PC. Hemochromatosis: Ancient to the Future. Revista National Library of Medicine. 2020 (Consultado 15 mayo 2022): 16(S1):83–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33042529/>
- Adris N, Hazeldine S, Bentley P, Trinder D, Chua ACG, Powell LW. Detection of HFE haemochromatosis in the clinic and community using standard erythrocyte tests. Revista Médica Científica Cambios. 2019 (Consultado 15 mayo 2022): 74:18-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30340937/>.
- Barton JC, Edwards CQ. HFE Hemochromatosis. Revista National Library of Medicine. 2018 (Consultado 15 mayo 2022). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1440/>
- Benjumea, A. Murillo, J. HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA. Revista electronica de biomedicina. 2019 (Consultado 15 mayo 2022): 3:27-41. Disponible en: <https://www.biomed.uninet.edu/2019/n3/benjumea.html>
- Brin M, Spiess J, Valverde M, Llambí L. Hemocromatosis hereditaria: debut como cirrosis compensada de diagnóstico incidental. Reporte de un caso y revisión del tema. Revista Uruguaya de Medicina Interna. 2019 (Consultado 15 mayo 2022): 4(1). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S2393-67972019000100040&script=sci_arttext
- Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Lóréal O. Haemochromatosis. Nature Reviews Disease Primers. Revista National Library of Medicine. 2018 (Consultado 15 mayo 2022): 4(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29620054/>
- Byron J, Patricio D, Menendez C, Marcos F, Viteri, Santiago J. Liver transplant: survival in the Carlos Andrade Marín Hospital from May 2016 to December 2019. Revista Médica Científica Cambios. Latindex-Catálogo. 2020 (Consultado 15 mayo 2022): 2.0. Disponible en:

[https://preprints.ibict.br/handle/1618034/66#:~:text=RESULTADOS.,%25%20\(19%3B62\).&text=Santiago%20\(2020\).-.Trasplante%20Hep%C3%A1tico%3A%20Supervivencia%20en%20el%20Hospital%20de%20Especialidades%20Carlos%20Andrade,%3A%20CAMBIOS%20Revista%20M%C3%A9dica%20Científica\).](https://preprints.ibict.br/handle/1618034/66#:~:text=RESULTADOS.,%25%20(19%3B62).&text=Santiago%20(2020).-.Trasplante%20Hep%C3%A1tico%3A%20Supervivencia%20en%20el%20Hospital%20de%20Especialidades%20Carlos%20Andrade,%3A%20CAMBIOS%20Revista%20M%C3%A9dica%20Científica).)

- Cortizo, A. Enfermedades metabólicas hereditarias bases bioquímicas, moleculares, diagnóstico y tratamiento. Repositorio Universidad nacional de la plata. 2021 (Consultado 15 mayo 2022). Disponible en: https://repositoriosdigitales.mincyt.gob.ar/vufind/Record/SEDICI_bfb9749bea39deb77261b1fd6813d21b
- Guillermo Murillo, G. Hemocromatosis. Revista Medigraphic. 2019 (Consultado 15 mayo 2022): 35(6):896-905. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjvvpvH53c33AhXrkOAKHfJPCxUQFnoECAsQAw&url=https%3A%2F%2Fwww.medigraphic.com%2Fpdfs%2Fmedintmex%2Fmim-2019%2Fmim196h.pdf&usq=AOvVaw2vatGHQsFusTeK2Jbc9Jf2>
- Hernandez, E. Hemocromatosis tipo 1. Informe de caso. Revista Medigraphic. 2019 (Consultado 15 mayo 2022): 13 (3), 422-427. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=88249>
- Kohut MA, Rosa AC, C. A. S. Flores. Hereditary hemochromatosis: Integrative literature review. Revista Scientific Electronic Archives. 2018 (Consultado 15 mayo 2022): 11(2):176–86. Disponible en: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/476>
- Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary hemochromatosis. Revista The american Journal of gastroenterology. 2019 (Consultado 15 mayo 2022): 114, p 1202 – 1218. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2019/08000/acg_clinical_guideline_hereditary_hemochromatosis.11.aspx
- Martínez-Ortega. P, Benítez-Porres. J. Hemocromatosis y rendimiento deportivo. Revista Dialnet. 2021 (Consultado 15 mayo 2022): 14 (1). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7804672>
- Mellado Gómez PF. Factores que favorecen e impiden la absorción del hierro. Hemocromatosis. Universidad Complutense. 2018 (Consultado 15 mayo 2022). Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjVoO6mj533AhVrSzABHYePCr8QFnoECAUQAQ&url=>

<http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/16700>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430862/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25983618/>
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiTg43y1s33AhVlgnIEHVfIAQMqFnoECAoQAQ&url=https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0212538217300146&r=20>

- Moya Valarezo KI. Tratamiento terapéutico de primera elección para pacientes diagnosticados con hemocromatosis hereditaria. Universidad de Machala. 2021 (Consultado 15 mayo 2022). Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/16700>
- Murphree CR, Nguyen NN, Raghunathan V, Olson SR, DeLoughery T, Shatzel JJ. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. Revista Wiley online library, 2020 (Consultado 15 mayo 2022):115:255-262. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/vox.12896>
- Porter JL, Prashanth Rawla. Hemochromatosis. Revista National Library of Medicine. 2021 (Consultado 15 mayo 2022). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430862/>
- Quigley.P. Hemocromatosis Hereditaria, Tratar la sobrecarga férrica. Revista Elsevier. 2017 (Consultado 15 mayo 2022): 34 (1), 31 – 37. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0212538217300146&r=20>
- Radice.R, Lovera.A, Rojas.S, Gonzalez.F. Paredes. N, Bogarin.D, Ortigoza.D, Sosa. P, Morel. B, Ocampos, Susan. Hemocromatosis hereditaria con síndrome de ovario poliquístico. A propósito de un caso. Revista argentina de medicina, 2020 (Consultado 15 mayo 2022): 8 (1). Disponible en: <http://www.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/382>
- Regino-Agamez CA , Pacheco-Paternina JE, Navarro-Beleño K, Luján-Ramos MA. Aspectos relevantes en hemocromatosis hereditaria. Revista de la Asociación Colombiana de Hepatología. 2021 (Consultado 15 mayo 2022): 2(1): 211 – 222. Disponible en: <https://revistahepatologia.com/wp-content/uploads/2021/05/Hepatologia-vol-2-num-1-2021-web.pdf#page=32>
- Rodriguez.I , Giraldo.M , Velasquez. L, Alvarez.C , Garcia.L , Jimenez-Del-Rio.M, Velez-Pardo.C. Ancestral association between HLA and HFE H63D and C282Y gene mutations from northwest Colombia. Revista National library of medicine. 2017 (Consultado 15 mayo 2022): 38(1):8-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25983618/>
- Santana Hernández. E. Hemocromatosis I informe de un caso. Revista Medigraphic. 2019 (Consultado 15 mayo 2022): 13(3),.422-427. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiTg43y1s33AhVlgnIEHVfIAQMqFnoECAoQAQ&url=https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0212538217300146&r=20>

[tps%3A%2F%2Fwww.medigraphic.com%2Fpdfs%2Fmedicadelcentro%2Fmec-2019%2Fmec193n.pdf&usq=AOvVaw2bCkGEEGOJj4LxI2VYYcl](https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2019/mec193n.pdf&usq=AOvVaw2bCkGEEGOJj4LxI2VYYcl)

- Tascón Cervera. JJ , Muñoz. MH, Dorta González. JF, Sánchez Pavesi. AL , García. L , García Gómez. FJ -Pamo. Hemocromatosis: impacto cognitivo y psicosis. A propósito de un caso. Revista Dialnet. 2021 (Consultado 15 mayo 2022): 17 (64), 85 – 90. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7752324>
- Victori. E, Mañas. R, Fernández. Y, Campillo. C, Castillo. F. Hemocromatosis neonatal. Revista anales de Pediatría. 2019 (Consultado 15 mayo 2022): 91 (2), 124 – 126. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-hemocromatosis-neonatal-diez-anos-un-articulo-S1695403318303072>
- Zamorano, m. hiperferritinemia y hemocromatosis. hemocromatosis hereditaria con genotipo mutado hfe c282y. repositorio universidad de zaragoza. 2017. disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi10cyilZ33AhWnRzABHSXJAHQQFnoECAYQAAQ&url=https%3A%2F%2Fcore.ac.uk%2Fdownload%2Fpdf%2F289993217.pdf&usq=AOvVaw3cPLxCRD-xMzJdNEr00fET>

