

ATENEO

Medicina Interna – Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”

Unidad Académica Clínica Médica B – Profesora Dra. Laura Llambí

Centros Médicos Asociados: AMSJ – CRAMI – COMERO

Año 2025

**Dra. Selene Castillo – Dra. Valeria Mauri – Dra. Camila Pieroni – Dr. Lucas Romero –
Dra. Laura Guerra**

HOJA DE RUTA

- HISTORIA CLÍNICA
- PLANTEO DIAGNÓSTICO
- EVOLUCIÓN
- DIAGNÓSTICO FINAL
- TRATAMIENTO
- CONCLUSIONES
- REVISIÓN BIBLIOGRAFICA DEL TEMA



HISTORIA CLINICA

SF, 45 años , procedente de Rocha, funcionaria Judicial.

AP:

- Dislipemia en tratamiento higiénico dietetico
 - HTA en tratamiento con valsartán 80 mg/día y furosemide 40 mg/día
 - Hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 100 mcg/día
 - Pre-diabetes en tratamiento con metformina 500 mg c/12h
 - Trastorno de ansiedad en tratamiento con clonazepam 1 mg/noche.
 - Sedentarismo y Obesidad tipo II.
 - Consumo de OH ocasional, niega consumo de otros tóxicos.
 - Niega alergias medicamentosas
-

HISTORIA CLINICA

EA: Enviada desde policlinica de gastroenterologia por analitica sanguínea alterada.

Paciente con astenia, artralgias bilaterales y difusas de meses de evolución, sin fiebre, no pérdida de peso ni ictericia. No repercusión general. No otros elementos del SFA.

No sintomatología respiratoria ni cardiovascular asociada.

No síndrome de impregnación viral. No otros síntomas ni signos compatibles con EAS.

TU y TD sin alteraciones.

Examen Físico: Paciente en buen estado general, PA 120/80. Peso: elevado (obesidad grado II).

PyM: Hipercoloreada y bien hidratada. Sin ictericia ni telangiectasias.

CV: RR, 75 cpm, RBG, SL.

PP: Eupneica, MAV +/+ , sin estertores.

Abdomen: blando, depresible; hepatomegalia leve de borde liso y no doloroso; sin esplenomegalia ni ascitis.

Extremidades: sin edemas ni signos de insuficiencia venosa.

OA: movilidad conservada, sin dolor ni inflamación articular, no signos fluxivos.

Resto del examen físico: sin particularidades.

PARACLÍNICA INICIAL:

- Hemograma normal
- Glucemia 132 mg/dL
- Colesterol total 301 mg/dL, HDL 45 mg/dL, LDL 202 mg/dL, VLDL 55 mg/dL, triglicéridos 273 mg/dL,
- TGO 329 U/L, TGP 419 U/L, GGT 126 U/L, fosfatasa alcalina 154 U/L.
- Metabolismo del hierro: Sideremia 176, Transferrina 243, Índice Sat de transferrina 57%, **Ferritina 1608 ng/mL**
- TSH 2.1 μ UI/mL.
- ECG y ETT normal.

PLANTEO CLINICO

- Durante la valoración inicial se detectaron alteraciones metabólicas: dislipemia severa, glucemia elevada, enzimas hepáticas aumentadas. Ante estos hallazgos se planteó como **primera hipótesis diagnóstica una enfermedad hepática por disfunción metabólica (MASLD) en el contexto de síndrome metabólico.**
- **Hiperferritinemia** marcada con saturación de transferrina elevada, orientando a posible sobrecarga de hierro, se solicita gen HFE para descartar **hemocromatosis hereditaria.**

Se decide ampliar estudio para **descartar causas secundarias de hiperferritinemia** mediante: serologías virales (HBsAg, Anti-HCV), hepatitis autoinmunes (ANA, ASMA, AMA), perfil celíaco (anti-transglutaminasa IgA y dosaje de IgA total), y metabolismo del cobre (ceruloplasmina y cupruria)

EVOLUCIÓN

La paciente concurre a los 20 días para control y trae resultados de estudios.
En cuanto a la clinica, se mantiene incambiada, no agrega sintomatologia.

- Ecografía: hígado brillante con esteatosis grado II.
- Serologías virales, autoanticuerpos y perfil celíaco: negativos.
- Ceruloplasmina y cupruria: normales.
- **Resultado genético HFE: H63D heterocigota.**

DIAGNOSTICO FINAL

1. Enfermedad hepática por disfunción metabólica (MASLD/MASH) con esteatosis grado II.
2. Hiperferritinemia con saturación elevada (57%) en contexto de síndrome metabólico y mutación H63D heterocigota.
3. Causas secundarias de hemocromatosis descartadas: hepatitis virales, autoinmunes, enfermedad celíaca y enfermedad de Wilson.

TRATAMIENTO

- Se realizaron seis sesiones de flebotomías terapéuticas con buena tolerancia, logrando descenso de ferritina y mejoría hepática. **Flebotomías: 400 ml una vez/semana durante 2 meses.**
- Tratamiento de dislipemia: Atorvastatina 20mg/día.
- Evitar alcohol
- Dieta mediterránea, evitar mariscos, pobre en hierro y vitamina C, control de peso y reducción de peso.

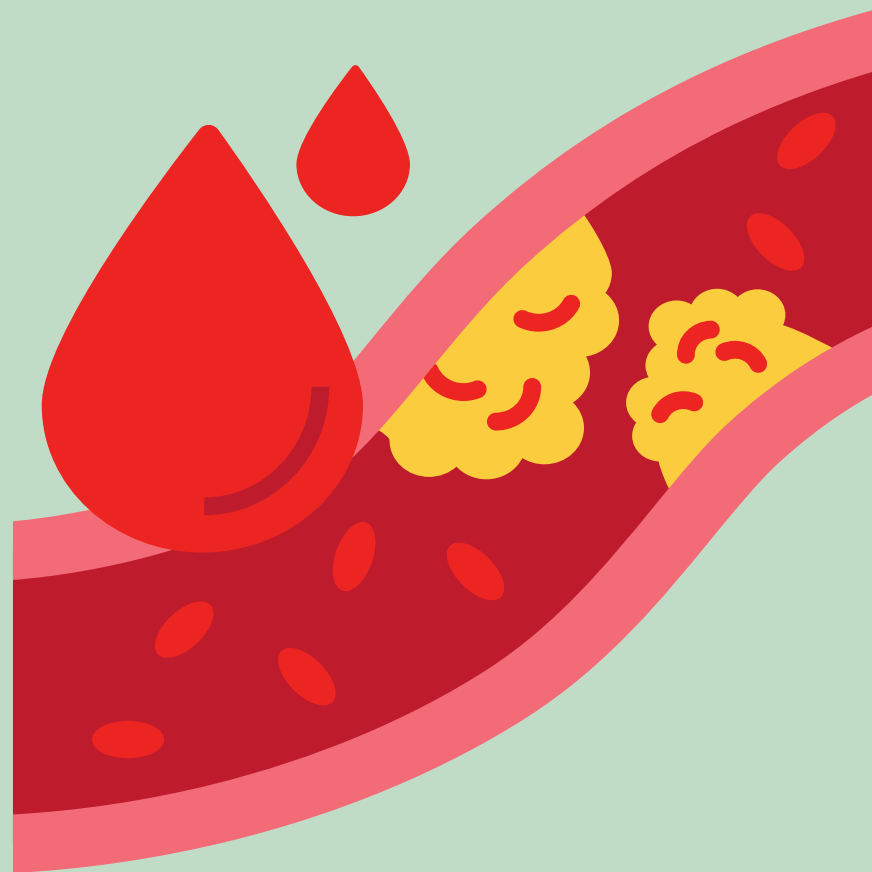
EVOLUCIÓN POST INICIO DE TRATAMIENTO :

- Buena respuesta clínica y analítica.
 —→ Último control: Ferritina 680, TGO 238, TGP 310.
- Seguimiento de ferritina y enzimas hepáticas cada 8-12 semanas.

CONCLUSIONES

- En el síndrome metabólico, la ferritina alta puede reflejar inflamación hepática y acúmulo férrico leve.
- La mutación H63D heterocigota rara vez genera sobrecarga severa, pero amplifica el efecto metabólico.
- El manejo integral cardiometabólico y el control de peso son prioritarios.
- Reservar la flebotomía para casos con saturación persistentemente elevada o sobrecarga demostrada.
- El seguimiento estructurado con TSAT, ferritina y ecografía hepática permite evitar progresión y sobretratamiento.

SÍNDROME METABÓLICO



SINDROME METABOLICO

Definición (AHA/IDF/NCEP 2023): conjunto de alteraciones metabólicas interrelacionadas que aumentan el riesgo de diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y hepática.

Base fisiopatológica: resistencia a la insulina e inflamación crónica de bajo grado.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (AHA/NCEP-ATP III / IDF 2023): Se diagnostica si cumple ≥ 3 de 5 criterios:

1. Circunferencia de cintura: ≥ 102 cm (H) / ≥ 88 cm (M) — ajustar por etnia.
2. Triglicéridos: ≥ 150 mg/dL o tratamiento para hipertrigliceridemia.
3. HDL-colesterol: < 40 mg/dL (H) / < 50 mg/dL (M) o tratamiento.
4. Presión arterial: $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento antihipertensivo.
5. Glucosa en ayunas: ≥ 100 mg/dL o diagnóstico de diabetes tipo 2.

- IDF 2023 exige obesidad central + ≥ 2 criterios restantes.
- Algunas revisiones recientes proponen incluir hiperuricemia o HOMA-IR como criterios exploratorios.

ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DISFUNCIÓN METABÓLICA (MASLD / MASH)

Definición (EASL-EASD-EASO 2024):

- **MASLD** = acumulación de grasa hepática (esteatosis $\geq 5\%$) en presencia de al menos un factor de disfunción metabólica, independientemente del consumo de alcohol moderado.

Criterios diagnósticos:

1. Evidencia de esteatosis hepática (imagen o histología).

2. ≥ 1 criterio de disfunción metabólica:

- IMC ≥ 25 kg/m² o cintura elevada.
- Diabetes tipo 2 o prediabetes.
- TG ≥ 150 mg/dL o HDL bajo.
- HTA o tratamiento.
- HOMA-IR elevado o PCR-us > 2 mg/L.

- **MASH:** cuando hay inflamación y daño celular hepatocitario (balonización $\pm$ fibrosis).

RELEVANCIA CLÍNICA Y MANEJO

Relación entre ambas entidades: Objetivo, revertir inflamación, prevenir fibrosis y complicaciones cardiovasculares.

- El síndrome metabólico es el principal determinante del desarrollo de MASLD/MASH.
- La inflamación, la insulino-resistencia y la dislipemia condicionan progresión a fibrosis y carcinoma hepatocelular.

Evaluación y seguimiento:

- Ecografía o elastografía → cuantificar grasa y fibrosis.
- Marcadores séricos (FIB-4, NFS) → estratificación inicial.
- RMN T2* → cuantificación de hierro y grasa.

Tratamiento integral:

- Reducción peso ponderal 7–10 %.
- Dieta mediterránea, ejercicio, evitar alcohol.
- Control glucémico y lipídico.
- Fármacos: agonistas GLP-1, SGLT2, pioglitazona (cuando esten indicados)
- Flebotomías si sobrecarga férrica asociada (ej. HFE H63D).

HEMOCROMATOSIS



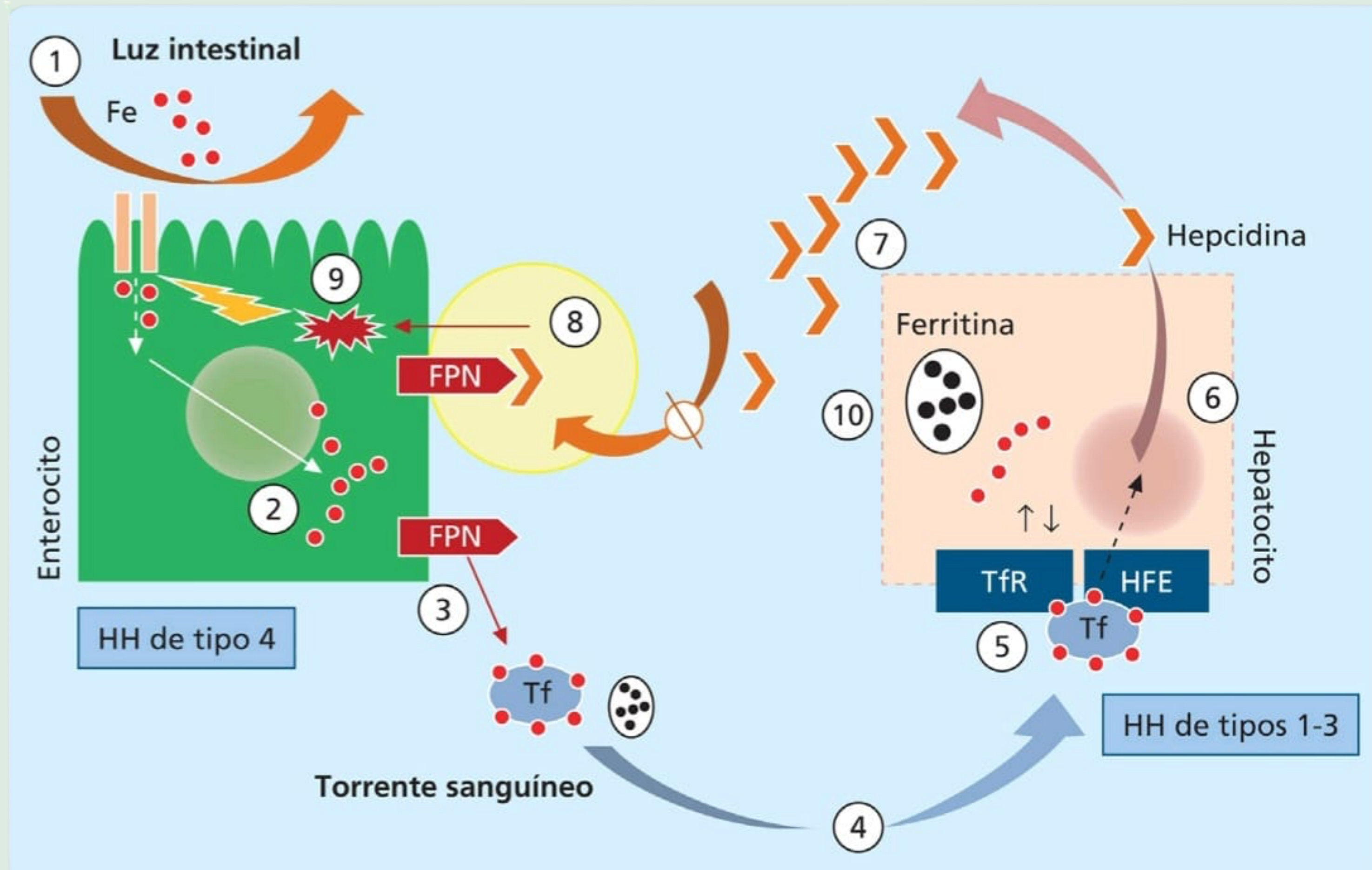
DEFINICIÓN

La hemocromatosis (HC) es una enfermedad genética heterogénea, resultado de una absorción intestinal desregulada y excesiva de hierro, esto conduce a su acumulación en el en los tejidos principalmente hígado, corazón y páncreas lo cual lleva a la disfunción de los mismos.

Importancia del tema

- Trastorno genético frecuente de distribución mundial, su prevalencia es mayor en poblaciones caucásicas, norte de Europa.
- La prevalencia es de 1/200-400.
- Diagnóstico tardío de una enfermedad potencialmente controlable.

FISIOPATOLOGÍA



CLASIFICACIÓN

Clasificación clásica de HH

- Tipo I: mutación gen HFE
 - Tipo IIa: mutación gen HJV
 - Tipo IIb: mutación gen HAMP (HEP)
 - Tipo III: mutación gen Tfr2
 - Tipo IV: mutación gen SCL40A1 (FPN1)
-

CLASIFICACIÓN

NUEVA CLASIFICACION	PATRÓN MOLECULAR	ESPECIFICACIONES
Relacionada con <i>HFE</i> (<i>HFE</i>-related)	Homocigosis C282Y o heterocigosis compuesta de C282Y con otra variante rara patógena de <i>HFE</i> o delección de <i>HFE</i>	Baja penetrancia, valorar factores favorecedores personales y ambientales para sobrecarga de hierro. En pacientes con otros genotipos <i>HFE</i> (por ejemplo heterocigosis compuesta C282Y/H63D u homocigosis H63D) se debe considerar realizar estudio genético de segunda línea para variantes raras.
No relacionada con <i>HFE</i> (Non <i>HFE</i>-related)	Variantes patógenas raras en genes no <i>HFE</i> : relacionadas con <i>HJV</i> , <i>HAMP</i> , <i>TFR2</i> o <i>SLC40A1</i>	Potencialmente, pueden causarla mutaciones en cualquier gen regulador de la hepcidina, aunque los efectos de las nuevas mutaciones deben ser confirmadas por estudios funcionales y epidemiológicos. La caracterización de los subtipos moleculares sólo se realiza en centros especializados pero el diagnóstico de "HC no relacionada con <i>HFE</i> " es suficiente para iniciar flebotomías en centros no especializados.
Digénica	Heterocigosis doble y/o homocigosis/heterocigosis doble por mutaciones en dos diferentes genes implicados en el metabolismo del hierro (<i>HFE</i> y/o no- <i>HFE</i>)	Lo más frecuente es que la mutación C282Y en el gen <i>HFE</i> pueda coexistir con mutaciones en otros genes. Raramente ambas mutaciones afectan a genes no- <i>HFE</i>
Molecularmente indefinida	Caracterización molecular no disponible después de la secuenciación de genes conocidos (diagnóstico provisional)	Los pacientes deben ser derivados a centros especializados, pero las flebotomías deben iniciarse.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En general es incidental inicialmente síntomas inespecíficos, como son: artralgias, hepatomegalia, dolor abdominal, diabetes, astenia, transaminasas elevadas.

En la mujer puede ser más tardía dado pérdida menstrual y efecto de estrógenos en la hepcidina.

Manifestaciones hepáticas:

- Transaminasas elevadas / hepatomegalia / fibrosis / cirrosis (desarrollo de cirrosis es afectado por otros factores el alcohol enf metabólica artritis)

Manifestaciones extrahepáticas:

- Cardíacas: miocardiopatía restrictiva y dilatada. Trastornos de la conducción.
- Afectación osteoarticular: articulaciones más afectadas son las metacarpofalángicas segunda y tercera e interfalángicas proximales secundaria al depósito de Fe en la membrana sinovial.
- Afectación endocrina:
 - Daño directo células beta del páncreas por Fe, incremento de la resistencia periférica a la insulina.
 - Hipogonadismo hipogonadotrófico por el depósito de Fe en la adenohipófisis.
- Manifestaciones cutáneas:
 - Hiperpigmentación cutánea
 - Depósito de Fe en sudoríparas.
 - Complicaciones Infecciones
 - Predisposición a infección por Yersinia enterocolítica y Vibrio vulnificus (utilizan Fe para su proliferación).

DIAGNÓSTICO

Se basa en la sospecha clínica, analítica sanguínea con metabolismo del Fe y el estudio del gen HFE.

- Índice de saturación de transferrina: Para establecer el diagnóstico de sobrecarga de Fe se exige una elevación del IST superior al 45%, al menos en dos determinaciones en ayunas.
- Ferritina: Refleja de forma indirecta los depósitos de Fe intrahepáticos, permitiéndonos tomar algunas decisiones respecto al manejo del paciente, como herramienta de cribado inicial es peor que el IST, ya que es un reactante de fase aguda y se eleva ante distintas situaciones.
- Resonancia Magnética: Para valorar la sobrecarga de Fe. En afectación cardíaca, se toma como punto de corte habitualmente ferritina 1000 mg/L para estudio de los depósitos en este órgano y solicitar CardioRNM en T2.

DIAGNÓSTICO

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA —————→ **ESTUDIO DEL GEN HFE**

Se recomienda realizar en dos situaciones clínicas:

- Confirmación diagnóstica en pacientes de raza blanca con sospecha fenotípica (IST y ferritina elevados).
- Cribado familiar para realizar consejo genético a familiares de primer grado del caso índice.

Los **Heterocigotos compuestos (C282Y/H63D)** requieren de la presencia de un cofactor para desarrollar sobrecarga de Fe que generalmente es leve o moderada.

PRONÓSTICO

- Depende del estadio en cual se encuentre el paciente al momento del diagnóstico.
- El tratamiento precoz evita la progresión de la enfermedad.
- Flebotomías mejora la función hepática y las transaminasas, así como la astenia, el dolor, el control de la diabetes y la disfunción cardíaca. En cambio, el hipogonadismo y la artropatía establecida difícilmente se modifican.
- En cirrosis y/o diabetes, la supervivencia a los 5 y a los 10 años es del 90% y el 70%, respectivamente.
- La cardiopatía es una de las causas más comunes de muerte en los pacientes jóvenes con sobrecarga de Fe, aunque las flebotomías hacen que esta complicación sea relativamente rara.
- El riesgo de hepatocarcinoma en los pacientes con cirrosis es alto y persiste a pesar de las flebotomías, por lo que es fundamental realizar el despistaje semestral (con Fibroscan - elastografía de transición hepática)
- Herramienta de predicción de fibrosis > APRI y FIB 4.

TRATAMIENTO

Higiénico - Dietético: Cambios en estilo de vida, índice de masa corporal, evitar consumo de alcohol, evitar alimentos ricos en Fe (como el hígado y la carne roja), Evitar el consumo de marisco por el riesgo de infección grave por *Vibrio vulnificus*. Evitar el consumo de suplementos de vitamina C.

Flebotomías: Dirigido a reducir el contenido férrico, y así estimular la eritropoyesis fisiológica y movilizar los depósitos de hierro.

- Fase deplectiva inicial: Se realizan flebotomías cada 1-2 semanas, 450 ml de sangre en cada sesión, en función de la tolerancia. La duración de la fase deplectiva es variable 6 meses - 2 años.

Objetivo: valores de ferritina de 50 $\mu\text{g/L}$ y IST del 30%.

- Fase de mantenimiento: flebotomías trimestrales a semestral.

TRATAMIENTO

Segunda Línea:

- **Quelantes de Fe:**

- No se recomienda de primera línea. Solo en pacientes que no tolere flebotomías
- Alto costo. Muchos efecto secundarios.
- Hay 3 alternativas: Desferrioxamina, Deferiprone, y Deferasirox (en Uruguay).

- **Eritroaféresis**

- Util en pacientes con comorbilidad cardíaca, hipoproteinemia, trombocitopenia y/o síntomas de hipovolemia.
- Costo elevado.

- **Trasplante hepático**

BIBLIOGRAFÍA

- Fernández J, García R. Hemocromatosis. En: Rozman C, Cardellach F, editores. Medicina Interna Farreras-Rozman. 20ª ed. Barcelona: Elsevier; 2024. p. 450-462.
- Brin Mariana, Spiess Julio, Valverde Marcelo, Llambí Laura. Hemocromatosis hereditaria: debut como cirrosis compensada de diagnóstico incidental. Reporte de un caso y revisión del tema. Rev. Urug. Med. Int. [Internet]. 2019 Abr [citado 2025 Oct 13]; 4(1): 40-48. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972019000100040&lng=es. <https://doi.org/10.26445/04.01.2>.
- Regino-Agamez CA, Pacheco-Paternina JE, Navarro-Beleño K, Luján-Ramos MA. Aspectos relevantes en hemocromatosis hereditaria. Hepatol. [Internet]. 23 de enero de 2022 [citado 13 de octubre de 2025];2(1):211-22. Disponible en: <https://revistahepatologia.org/index.php/hepa/article/view/27>
- Chaim Hershko; Hemochromatosis redefined. Blood 2022; 139 (20): 3001–3002. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2021014036>

GRACIAS

