








Artículo original

## Alteraciones endocrinometabólicas de pacientes con hiperferritinemia: estudio de un solo centro

Nathalia Buitrago Gómez <sup>1</sup>, Silvana Jiménez Salazar <sup>1</sup>, Carolina Aguilar Londoño <sup>2</sup>,  
Andrés Felipe García <sup>3, 4</sup>, Santiago Saldarriaga Betancur <sup>1</sup>, José Luis Torres-Grajales <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

<sup>2</sup>Clínica las Américas AUNA, Medellín, Colombia

<sup>3</sup>Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia

<sup>4</sup>Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia

**Cómo citar:** Buitrago Gómez N, Jiménez Salazar S, Aguilar Londoño C, García AF, Saldarriaga Betancur S, Torres-Grajales JL. Alteraciones endocrinometabólicas de pacientes con hiperferritinemia: estudio de un solo centro. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(4):e886. <https://doi.org/10.53853/encr.12.4.886>

Recibido: 09/Agosto/2024

Aceptado: 16/Agosto/2025

Publicado: 28/Noviembre/2025

### Resumen

**Introducción:** la hiperferritinemia es un hallazgo frecuente en la consulta de Endocrinología, principalmente por causas metabólicas; sin embargo, la hemocromatosis como trastorno genético que altera el metabolismo del hierro es de fundamental identificación, por ser una causa tratable de alteraciones endocrinometabólicas.


**Objetivo:** describir las manifestaciones endocrinológicas desde el punto de vista metabólico u hormonal de los pacientes con hiperferritinemia diferenciada, entre quienes tienen diagnóstico confirmado o no de hemocromatosis.

**Metodología:** estudio observacional, analítico y retrospectivo que incluyó a los pacientes valorados en la unidad de Endocrinología de la consulta externa de una clínica de tercer nivel en Medellín, Colombia con niveles elevados de ferritina.

**Resultados:** se incluyó a un total de 28 pacientes cuya mediana de edad fue de 54,5 años, con una predominancia masculina en un 75% de los casos. La comorbilidad predominante fue el sobrepeso en 17 pacientes (60,71%). Entre las alteraciones hormonales, la principal causa fue el hipotiroidismo primario en 10 pacientes (35,7%). Al separar los pacientes por diagnóstico de hemocromatosis, no hubo diferencias estadísticamente significantes en cuanto a género, edad, IMC, comorbilidades metabólicas, alteraciones hormonales, niveles de ALT, AST, HbA1c, testosterona total, perfil lipídico, tiroideo o saturación de transferrina. Únicamente los niveles de ferritina en los grupos de hemocromatosis confirmada y heterocigosis H63D fueron más elevados de forma estadísticamente significativa.

### Destacados

- La frecuencia de hiperferritinemia en la consulta de Endocrinología es alta y principalmente secundaria a trastornos metabólicos como obesidad.
- Sospechar hemocromatosis ante niveles persistentemente elevados de ferritina con aumento de la saturación de transferrina es crucial como parte del diagnóstico diferencial.
- Es importante tomar en cuenta las alteraciones endocrinometabólicas con las que se encuentra relacionada la hemocromatosis, incluyéndola como causa secundaria de osteoporosis.
- Ante el diagnóstico de hemocromatosis, es fundamental el manejo multidisciplinario y tomar en cuenta las posibles alteraciones endocrinometabólicas como parte del manejo integral.

 **Correspondencia:** Nathalia Buitrago Gómez, Universidad Pontificia Bolivariana, circunvalar 1 #70-01, Laureles, Medellín, Colombia. Correo-e: [natybugo@gmail.com](mailto:natybugo@gmail.com)

**Conclusiones:** ante la presencia de hiperferritinemia es fundamental tomar en cuenta diagnósticos diferenciales como la hemocromatosis, dada su relación con múltiples enfermedades endocrinas si no es tratada a tiempo, entre las que se encuentra, incluso, la osteoporosis.

**Palabras clave:** hiperferritinemia, enfermedades metabólicas, sobrecarga de hierro, hemocromatosis, enfermedades del sistema endocrino, hipogonadismo, enfermedades de la tiroides.

## Endocrine–metabolic alterations in patients with hyperferritinemia: A single–center study

### Abstract

**Background:** Hyperferritinemia is common in endocrinology consultations, mainly due to metabolic causes. However, hemochromatosis, a genetic disorder that alters iron metabolism, is essential to identify as it is a treatable cause of endocrine–metabolic alterations.

**Purpose:** To describe the endocrinological manifestations from the metabolic or hormonal point of view of patients with hyperferritinemia differentiated between those with a confirmed or unconfirmed diagnosis of hemochromatosis.

**Methodology:** Observational, analytical, retrospective study that included patients evaluated in the Endocrinology unit of the outpatient clinic of a tertiary clinic in Medellín – Colombia, with elevated ferritin levels.

**Results:** A total of 28 patients were included, with a median age of 54.5 years, and a male predominance in 75% of the cases. The predominant comorbidity was overweight, present in 17 patients (60.71%). Among the hormonal alterations, the primary one was primary hypothyroidism, observed in 10 patients (35.7%). When patients were categorized by a diagnosis of hemochromatosis, there were no statistically significant differences in terms of gender, age, BMI, metabolic comorbidities, hormonal alterations, levels of ALT, AST, HbA1c, total testosterone, lipid profile, thyroid, or transferrin saturation. However, ferritin levels in the confirmed hemochromatosis and H63D heterozygosity groups were statistically significantly higher.

**Conclusions:** In the presence of hyperferritinemia, it is essential to consider differential diagnoses such as hemochromatosis, given its association, if left untreated, with multiple endocrine diseases, including osteoporosis.

**Keywords:** Hyperferritinemia, Metabolic Diseases, Iron Overload, Hemochromatosis, Endocrine System Diseases, Hypogonadism, Thyroid Diseases.

### Highlights

- The prevalence of hyperferritinemia in the endocrinology clinic is high, primarily attributable to metabolic disorders such as obesity.
- Recognizing hemochromatosis as a potential differential diagnosis is critical in cases of persistently elevated ferritin levels and increased transferrin saturation.
- It is imperative to acknowledge the endocrine–metabolic implications associated with hemochromatosis, including its identification as a secondary cause of osteoporosis.
- A multidisciplinary approach is essential upon diagnosing hemochromatosis, with consideration given to monitoring potential endocrine–metabolic consequences as part of comprehensive patient care.

### Introducción

La ferritina es uno de los marcadores de laboratorio más solicitados en la población, con niveles en sangre en general relacionados con el estado de hierro (1). Múltiples condiciones, tanto genéticas como adquiridas, incrementan la

ferritina sérica, la cual puede encontrarse con o sin sobrecarga de hierro y con frecuencia requiere de un enfoque diagnóstico extenso para lograr un acercamiento a la etiología (2).

Uno de los diagnósticos diferenciales es la hemocromatosis, como trastorno genético del metabolismo del hierro, que se caracteriza por un

aumento en la absorción intestinal, así como su liberación por los macrófagos, lo cual se refleja como un incremento en la saturación de transferrina y sobrecarga hepática de hierro, en ausencia de anemia o reticulocitosis. Su importancia radica en que la falta de tratamiento oportuno resulta en fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular (3).

La hemocromatosis tiene un espectro de presentación que varía con base en los factores personales de cada paciente, como la ingesta de alcohol, hierro en alimentos, menstruación, embarazo y donación de sangre (4). Entre sus manifestaciones se encuentran: cirrosis, hepatocarcinoma, diabetes, artropatía, problemas cardíacos y endocrinológicos (5).

La falta de disponibilidad de datos locales en este contexto hacen que sea fundamental describir las características endocrinometabólicas de los pacientes con hiperferritinemia, para dirigir protocolos de atención adecuados que permitan profundizar en los diagnósticos diferenciales y en el estudio requerido cuando se confirma hemocromatosis. Por esta razón, el objetivo de este estudio es describir las manifestaciones endocrinológicas desde el punto de vista metabólico u hormonal de los pacientes con hiperferritinemia diferenciada, entre quienes tienen diagnóstico confirmado o no de hemocromatosis.

## Materiales y métodos

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo.

### Participantes

Los pacientes fueron valorados en la unidad de Endocrinología de la consulta externa de una clínica de tercer nivel en Medellín, Colombia.

### Criterios de inclusión

1. Mujeres con niveles de ferritina >200 mcg/l y hombres >300 mg/L.
2. Estudio genético si la saturación de transferrina era >45% en mujeres o >50% en hombres.
3. Estudio metabólico completo.

4. Estudio hormonal con al menos dos ejes valorados.

### Criterios de exclusión

Datos incompletos, niveles de ferritina no persistentemente elevados en al menos dos mediciones. Se recolectaron variables demográficas (edad, sexo), clínicas (índice de masa corporal (IMC), niveles de hormona luteinizante (*LH*, según sus siglas en inglés), hormona foliculoestimulante (*FSH*, según sus siglas en inglés), hemoglobina glicada (*HbA1c*), alanina aminotransferasa (*ALT*, según sus siglas en inglés), aspartato aminotransferasa (*AST*, según sus siglas en inglés), hormona estimulante de tiroides (*TSH*, según sus siglas en inglés), tiroxina libre (*T4L*), puntuación FIB-4, perfil lipídico, somatomedina C, cortisol, prolactina, ferritina y saturación de transferrina).

Los antecedentes clínicos fueron abordados de la siguiente manera:

- **Sobrepeso u obesidad:** por medio del IMC, siendo considerado sobrepeso entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad cuando era de 30 kg/m<sup>2</sup> o superior.
- **Diabetes:** todo paciente contaba con niveles de glucemia y HbA1c, y se consideró el diagnóstico de acuerdo con las guías ADA 2024 (6).
- **Dislipidemia:** todo paciente contaba con perfil lipídico, por lo que se basó en esos niveles, acorde al perfil de riesgo cardiovascular del paciente, el antecedente referido por el paciente o el uso continuo de medicación hipolipemiante.
- **Osteoporosis:** se basó en la tamización con densitometría ósea entre el grupo poblacional según la edad del paciente o factores de riesgo lo requirieran, así como el antecedente de fractura de fragilidad.
- **Hipogonadismo:** todos los pacientes fueron abordados en cuanto a la sintomatología relacionada, así como la medición de niveles de testosterona total. Se confirmaron los niveles disminuidos en al menos dos ocasiones distintas y se complementó con *LH* y *FSH* para determinar la localización de la disfunción.

- **Insuficiencia adrenal:** los pacientes fueron abordados en cuanto a la sintomatología relacionada, así como perfil bioquímico como glucosa, electrolitos para determinar estudios complementarios del eje adrenal, incluyendo estímulo con ACTH (hormona adrenocorticotropa).
- **Infiltración grasa hepática:** se definió como un hallazgo radiológico identificado en la ecografía de hígado solicitada, como parte del estudio de hiperferritinemia.
- **Hipotiroidismo/hipertiroidismo:** se definió por medio del perfil tiroideo completo (*TSH*, *T4L* y *T3* total, esta última entre quienes presentaban un perfil compatible con hipertiroidismo).

Los estudios hormonales fueron realizados en un laboratorio que utilizó como técnica inmunoquimioluminiscencia, con los estándares de calidad, certificaciones y control tanto interno como externo.

- **Estudio genético:** se indicó entre quienes cumplían el criterio bioquímico, tanto de ferritina como de saturación de transferrina, o la solicitud externa por otra especialidad (hepatología). Se incluyó el estudio de mutaciones a nivel de C282Y, H63D y S65C. Entre los resultados, se consideró:
  - **Hemocromatosis confirmada:** mutación homocigota de H63D o heterocigosis compuesta de C282Y y H63D.
  - **Hemocromatosis no confirmada:** mutación no detectada en estudio genético o pacientes sin estudio genético con saturación de transferrina <45% en mujeres o <50% en hombres, con otra causa de hiperferritinemia.

Se separó un grupo que se consideró sin hemocromatosis, pero que presentó mutación heterocigota de H63D.

### Análisis estadístico

Se recolectó la información en el programa Windows Excel y se procesó con el software Stata/MP versión 14.0. No se calculó muestra porque se

incluyó a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se realizó la evaluación de la normalidad de las variables utilizando la prueba de Shapiro Wilks. Posteriormente, se emplearon medidas de tendencia central y dispersión en el análisis estadístico descriptivo para las variables numéricas. Se obtuvieron frecuencias absolutas y porcentuales, teniendo en cuenta que el denominador de los datos demográficos y clínicos fue la totalidad de los pacientes para las variables medidas en escala nominal y ordinal.

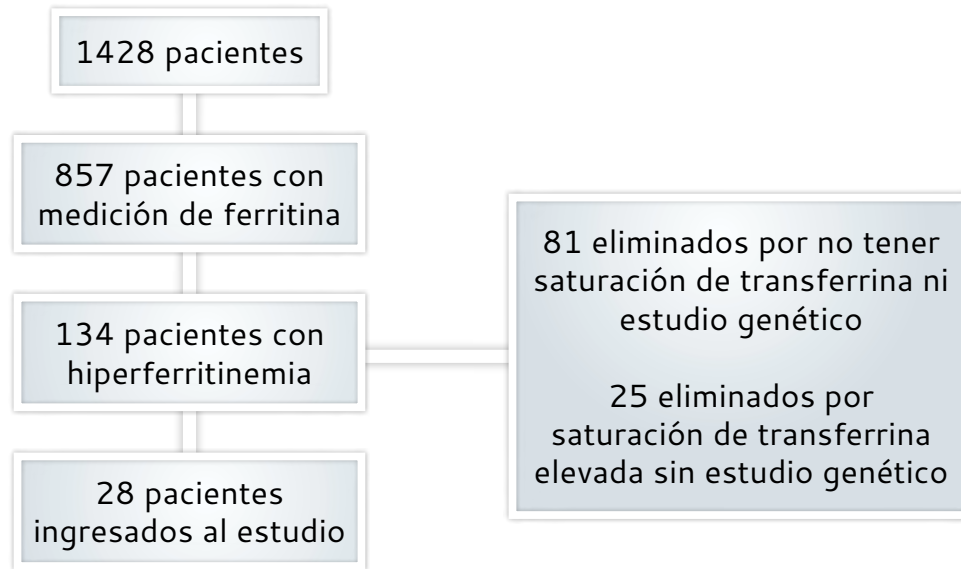
Se estimó la asociación estadística entre las variables cualitativas usando la prueba exacta de Fisher y entre las variables cuantitativas, considerando la comparación entre tres grupos, esta prueba se utilizó acorde a la distribución normal de la variable cuantitativa Anova o Kruskal-Wallis. En todos los análisis se estableció, *a priori*, un nivel de significación estadística por debajo de 0,05.

### Consideraciones éticas

Todos los procedimientos se adhirieron a los principios de la Declaración de Helsinki y las guías de buenas prácticas clínicas. El carácter retrospectivo fue clasificado en la legislación colombiana como un estudio sin riesgo, según la Resolución 8430 de 1993, la cual estableció las normas éticas y administrativas para la investigación en salud. En la resolución descrita, este estudio no requirió del consentimiento informado para la inclusión de los pacientes dado su carácter documental y retrospectivo del uso de los datos de las historias clínicas.

### Resultados

Se evaluó a 1428 pacientes, de los cuales 28 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión (figura 1). La prevalencia de hiperferritinemia fue del 15,64%, con una mediana de edad de 54,5 años y una predominancia masculina en un 75% de los casos. La comorbilidad predominante fue el sobrepeso en 17 pacientes (60,71%), seguido por diabetes e infiltración de grasa hepática en 11 casos (39,3%). Entre las alteraciones hormonales, la principal fue el hipotiroidismo primario en 10 pacientes (35,7%), seguido por hipogonadismo hipogonadotropo en 4 pacientes (14,3%) (tabla 1).

**Figura 1.** Flujograma del estudio

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 1.** Características de los pacientes

Número de pacientes	28
Hombres, n (%)	21 (75)
Edad, años - Me (p25-p75)	54,5 (39-62,5)
IMC - promedio (DS)	27,8 (3,7)
Sobrepeso, n (%)	17 (60,71)
Obesidad, n (%)	7 (25)
Diabetes, n (%)	11 (39,3)
Dislipidemia, n (%)	9 (33,3)
Osteoporosis, n (%)	2 (7,1)
Hipogonadismo hipogonadotrofo, n (%)	4 (14,3)
Insuficiencia adrenal, n (%)	0
Infiltración grasa hepática	11 (39,3)
Hipotiroidismo primario, n (%)	10 (35,7)

Hipertiroidismo, n (%)	1 (3,6)
Antecedente familiar de hemocromatosis, n (%)	0
Alanina aminotransferasa ( <i>ALT</i> ) - Me (p25-p75)	35 (24-57)
Aspartato aminotransferasa ( <i>AST</i> ) - Me (p25-p75)	29 (21-36)
FIB4 - Me (p25-p75)	0.98 (0,51-1,53)
HbA1c - promedio (DS)	5,6 (0,47)
<i>LH</i> mUI/ml - Me (p25-p75) N = 10	4,6 (2,2-6,2)
<i>FSH</i> UI/l - Me (p25-p75) N = 10	6,4 (3,6-7,5)
Testosterona total ng/dl - Me (p25-p75)	373 (298,5-480)
Colesterol total mg/dl - promedio (DS)	184,7 (37,4)
Colesterol LDL mg/dl - promedio (DS)	113,7 (38,5)
Triglicéridos mg/dl - Me (p25-p75)	116 (98-168)
<i>TSH</i> mUI/l - Me (p25-p75)	1,7 (1,2-2,6)
T4L ng/dl - promedio (DS)	1,1 (0,21)
Somatomedina C ng/ml - promedio (DS) N = 5	126,8 (37,2)
Cortisol mcg/dl - promedio (DS) N = 6	9,9 (1,6)
Prolactina ng/mL - promedio (DS) N = 6	10,3 (3,3)
Ferritina ng/ml - Me (p25-p75)	464 (347,5-554,5)
Saturación de transferrina - Me (p25-p75) N = 24	34,2 (28,7-41,5)
Estudio genético N = 16	
Mutación no detectada, n (%)	6 (37,5)
Heterocigoto H63D, n (%)	6 (37,5)
Heterocigoto C282Y y H63D, n (%)	1 (6,3)
Homocigoto H63D, n (%)	3 (18,8)

**Nota.** *ALT*: alanina aminotransferasa; *AST*: aspartato aminotransferasa; *FSH*: hormona foliculoestimulante; HbA1c: hemoglobina glicada; *LH*: hormona luteinizante; T4L: tiroxina libre; *TSH*: hormona estimulante de tiroides; Me: mediana; DS: desviación estándar; FIB4: índice de Fibrosis-4.

**Fuente:** elaboración propia.

El estudio genético fue realizado en 16 de los 28 pacientes, con lo cual, se dividió a los pacientes así:

### Hemocromatosis confirmada

Cuatro pacientes tuvieron estudios genéticos confirmatorios. Tres de ellos con mutación homocigota para H63D y uno de ellos con heterocigosis compuesta para C282Y y H63D.

3 pacientes (75,00%) fueron hombres, con una mediana de edad de 55 años, diabetes en 2 pacientes (50,00%), ninguno con dislipidemia y 1 con osteoporosis (25,00%).

Entre las alteraciones hormonales, se encontró principalmente al hipotiroidismo primario en 2 pacientes (50,00%). La mediana de los niveles de testosterona total fue de 455 ng/dl y de ferritina de 533 ng/ml (tabla 2).

**Tabla 2.** Características de los pacientes acorde al diagnóstico de hemocromatosis

Variable	Hemocromatosis confirmada (4)	Sin hemocromatosis (18)	Heterocigoto H63D (6)	Valor p
Hombres, n (%)	3 (75)	12 (66,67)	6 (100)	0,376a
Edad, años – Me (p25–p75)	55 (39,5 – 61)	60,5 (41–67)	42,5 (39 – 52)	0,2423b
IMC – promedio (DS)	26,5 (4,6)	28,23 (3,8)	27,15 (3,28)	0,8696c
Obesidad, n (%)	1 (25)	4 (22,22)	2 (33,3)	0,826a
Sobrepeso, n (%)	1 (25)	13 (72,22)	3 (50)	0,144a
Diabetes, n (%)	2 (50)	9 (50)	0	0,09a
Dislipidemia, n (%)	0	8 (44,44)	1 (16,67)	0,215a
Osteoporosis, n (%)	1 (25)	1 (5,56)	0	0,310a
Hipogonadismo, n (%)	0	2 (11,11)	2 (33,3)	0,273a
Infiltración grasa hepática, n (%)	2 (50)	7 (38,89)	2 (33,3)	1,000
Hipotiroidismo primario, n (%)	2 (50)	7 (38,89)	1 (16,67)	0,614a
Hipertiroidismo, n (%)	0	1 (5,56)	0	1,000a
Alanina aminotransferasa (ALT) – Me (p25–p75)	48,5 (21,5–86)	31,45 (23–46)	57 (42–85)	0,0543b
Aspartato aminotransferasa (AST) – Me (p25–p75)	27,5 (24–35)	25 (18–32,5)	36 (31–42)	0,1657b
FIB4 – Me (p25–p75)	0.86 (0.56–1.29)	0.95 (0.51–1.56)	1.31 (1.29–1.33)	0,6942b
HbA1c – promedio (DS)	5,55 (0,62)	5,63 (0,49)	5,46 (0,16)	0,8119c

Testosterona total ng/dl - Me (p25-p75)	455 (343-479)	373 (317,5 - 459)	319 (221-626)	0,8949b
Colesterol total mg/dl - promedio (DS)	187,67 (28,02)	190,82 (38,04)	146,67 (23,01)	0,1697c
Colesterol LDL mg/dl - promedio (DS)	121 (42,01)	118,64 (38,29)	78 (24,43)	0,2338c
Triglicéridos mg/dl - Me (p25-p75)	155 (50-210)	123 (110-168)	96 (64-98)	0,1091b
TSH mUI/l - Me (p25-p75)	1,85 (1,37-5,15)	1,66 (1,22-2,89)	1,81 (1,11-2,56)	0,8958b
T4L ng/dl - promedio (DS)	1,02 (0,28)	1,12 (0,16)	1,16 (0,34)	0,7100b
Ferritina ng/ml - Me (p25-p75)	533 (440,5 - 1005,5)	425 (295-495)	580,5 (403-1442)	0,0494b
Saturación de transferrina - Me (p25-p75) N = 24	37 (33-54,4)	30,4 (22,5 - 35)	38,9 (35-44)	0,1044b

**Nota.** *ALT*: alanina aminotransferasa; *AST*: aspartato aminotransferasa; HbA1c: hemoglobina glicada; T4L: tiroxina libre; *TSH*: hormona estimulante de tiroides; <sup>a</sup>: prueba exacta de Fisher; <sup>b</sup>: Kruskal Wallis; <sup>c</sup>: Anova; FIB4: índice de Fibrosis-4.

**Fuente:** elaboración propia.

### Hiperferritinemia de origen no hemocromatosis

Se incluyó en este grupo a 18 pacientes, de los cuales 12 (66,67%) eran hombres, con una mediana de edad de 60,5 años. 17 pacientes tenían sobrepeso u obesidad (94,44%) con un promedio del IMC de  $28,23 \pm 3,8$ . Por su parte, 9 pacientes tenían diagnóstico de diabetes (50,00%), 8 de dislipidemia (44,44%) y 1 paciente tenía diagnóstico de osteoporosis (5,56%). La causa predominante de hiperferritinemia fue la metabólica en 17 pacientes (94,44%) y en solo una de ellas se consideró el hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

Entre las alteraciones hormonales, destacó el hipotiroidismo primario en 7 pacientes (38,89%), seguido de hipogonadismo hipogonadotropo en 2 pacientes (11,11%). La mediana de niveles de testosterona total fue de 373 ng/dl y de ferritina de 425 ng/ml.

### Heterocigosis H63D

Se incluyó en este grupo a 6 pacientes, de los cuales 6 (100%) eran hombres, con una mediana de edad de 42,5 años. 5 pacientes tenían sobrepeso u obesidad (83,30%) con un promedio del IMC de  $27,15 \pm 3,28$ . Además, 1 paciente tenía diagnóstico de dislipidemia (16,67%). Entre las alteraciones hormonales se documentó principalmente el hipogonadismo en 2 pacientes (33,30%), seguido de hipotiroidismo primario en 1 paciente (16,67%). La mediana de los niveles de testosterona total fue de 319 ng/dl y de ferritina de 580,5 ng/ml.

### Comparación entre los tres grupos

No hubo diferencias estadísticamente significantes entre los grupos en cuanto a género, edad, IMC, comorbilidades metabólicas o alteraciones hormonales. Este resultado se mantuvo

aún en un modelo multivariado ajustado por edad, género y distintas comorbilidades.

Sí se observaron niveles de ferritina más elevados de forma estadísticamente significativa en los grupos de hemocromatosis confirmada y heterocigosis H63D; sin embargo, los niveles de *ALT*, *AST*, HbA1c, testosterona total, perfil lipídico, tiroideo o saturación de transferrina no tuvieron diferencias significativas entre los grupos (tabla 2).

## Discusión

Este estudio encontró que la única característica diferencial entre los pacientes con hiperferritinemia secundaria a hemocromatosis fueron los niveles de ferritina. La prevalencia de hiperferritinemia en este estudio (15,64%) estuvo en concordancia con lo descrito en la literatura (19,60%) (2). Cabe destacar que, en la consulta de Endocrinología, este hallazgo podría ser mayor en la población general, pues una causa frecuente de hiperferritinemia son las patologías metabólicas, con una prevalencia reportada entre los pacientes con síndrome metabólico de hasta el 27,70% (7).

La mayor preponderancia en hombres también ha sido descrita, pues en mujeres es dependiente de las pérdidas menstruales, por lo que en este género varía la prevalencia en un 3,00% en premenopáusicas hasta un 17,00% en las mayores de 70 años (2). Asimismo, en hemocromatosis, esta predominancia masculina también ha sido descrita, lo cual coincide con lo descrito en el presente estudio (8).

La mutación más común fue la H63D, tal como se observó en un estudio colombiano (9). La hemocromatosis se clasifica como un trastorno autosómico recesivo, es por esto que la heterocigosis H63D no se constituyó como hemocromatosis confirmada en este estudio; no obstante, se separó de los otros grupos, pues cabe destacar que existen otras mutaciones que no son frecuentemente estudiadas, diferentes a la proteína de la hemocromatosis humana (HFE), como lo son la hemojuvelina (HJV), el péptido antimicrobiano hepcidina (*HAMP*, según sus siglas en inglés), receptor de transferrina tipo 1 o 2 (TFRC1 o TFR2, según sus siglas en inglés) y ferroportina (SLC40A1) (8). Por lo cual, se ha propuesto que este grupo de pacientes se aborde por medio de

resonancia magnética si existe sobrecarga de hierro y, en caso de presentarse, se extiendan los estudios, pues pueden coexistir mutaciones a nivel de *SLC40A1*, *HJV*, *HAMP* y *TFR2* (10).

En este punto, es importante la individualización del paciente, así como el seguimiento, pues se ha reportado que estas mutaciones (aún heterocigotas), independiente del estado de sobrecarga de hierro, se pueden asociar con enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio que llevan a artropatía (11), e incluso, en jóvenes portadores pueden existir cambios en el metabolismo del hierro (12), y se ha descrito incluso que el ser portadores de la misma se asocia con un riesgo aumentado de desarrollar carcinoma hepatocelular independiente de la etiología de la hepatopatía crónica subyacente (13).

El valor de ferritina fue más alto de forma estadísticamente significativa entre los pacientes con hemocromatosis o heterocigosis H63D, comparado con los pacientes con elevación de ferritina por otras causas, pues se ha descrito que, como reactante de fase aguda, sus niveles se encuentran con frecuencia incrementados en condiciones crónicas inflamatorias, como el contexto usual de la consulta en Endocrinología, que puede tener comúnmente esta elevación, correspondiente con resistencia a la insulina y disfunción metabólica (diabetes tipo 2, obesidad o al menos dos características típicamente asociadas con resistencia a la insulina como adiposidad visceral aumentada, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial o hiperinsulinemia), a todas estas condiciones, se les conoce como hiperferritinemia metabólica, en la cual existe sobrecarga de hierro de normal a moderada, aunque usualmente en niveles por debajo de lo alcanzado en hemocromatosis (14).

Los estudios locales realizados en este contexto han documentado que la principal causa de hiperferritinemia es distinta a hemocromatosis en un 64,13% de los casos, siendo específicamente la etiología metabólica la más común (9), tal como se evidenció en el presente estudio. En un solo caso se consideró como causa a la enfermedad de Graves por la ausencia de otras etiologías, debido al papel de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo del hierro, al considerar al hipertiroidismo como una enfermedad sistémica y, adicionalmente, el

efecto descrito de descenso de hepcidina y ferritina durante la transición de un estado hipertiroideo a eutiroideo en los pacientes con enfermedad de Graves (15–16).

La presentación clínica actual en hemocromatosis difiere a la históricamente descrita como una enfermedad multiorgánica, principalmente por el acceso más temprano a la prueba genética que ha favorecido una detección desde etapas tempranas en pacientes asintomáticos, más comúnmente en relación con el hallazgo de niveles de ferritina y saturación de transferrina elevados (17). Esto queda evidenciado en la comparación con los pacientes con hiperferritinemia de otro origen en este estudio, pues no hubo diferencias estadísticamente significantes en las alteraciones metabólicas.

También, en este estudio, se encontró que la prevalencia de diabetes fue idéntica en el grupo de hemocromatosis e hiperferritinemia por otras causas. En reportes iniciales se consideró que la prevalencia de diabetes entre quienes tenían diagnóstico de hemocromatosis fue estimada entre 40,00% y 63,00%, no obstante, posterior al descubrimiento de las mutaciones genéticas con diagnóstico y tratamiento oportuno de la misma, se disminuyó a un 13,00–23,00% (18–19).

Asimismo, no se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a los ejes hormonales evaluados que fueron principalmente el gonadotropo masculino y el tirotropo. Cabe mencionar que las manifestaciones extrahepáticas que se deben estudiar en los pacientes con hemocromatosis son las esqueléticas como osteoporosis, diabetes, disfunción sexual y, si es severa, incluso arritmias o disfunción cardíaca (3). De igual manera, se han descrito otras manifestaciones como hipopituitarismo, hipotiroidismo e insuficiencia adrenal. Por este motivo, se sugiere tamizar activamente a este grupo de pacientes con glucemia basal, HbA1c, LH, FSH, testosterona, estradiol, TSH, T4 libre, metabolismo fosfocálcico y pruebas de imagen como densitometría ósea (20–21).

En el presente estudio no hubo diferencias en el porcentaje de saturación de transferrina entre los grupos, pese a que un valor mayor al 45,00% se ha descrito como una consideración para realizar un test genético en el contexto de niveles elevados

para el género (22–23). Esto se puede explicar porque la elevación en los niveles de saturación de transferrina del 45,00% o más tiene una sensibilidad del 94,00% en hombres y del 73,00% en mujeres para la detección de mutación homocigota para p.C282Y (24), y está presente en el 98,00% de pacientes con hemocromatosis tipo 1, aunque en los pacientes jóvenes y con hemocromatosis no tipo 1 pueden coexistir niveles menores al 45,00% (25). Al mismo tiempo, algunos pacientes ya tenían el diagnóstico de hemocromatosis y, por tanto, ya habían recibido manejo con flebotomía.

En este punto, se ha descrito que la endocrinopatía no diabética más común es el hipogonadismo hipogonadotrópico, cuya frecuencia varía del 10,00% al 100% en las distintas cohortes, e incluso se considera que es el eje hipofisario más frecuentemente afectado (26), lo que no se documentó entre los hallazgos del presente estudio fue que ningún paciente en el grupo de hemocromatosis confirmada presentó esta disfunción hormonal. Por su parte, en la hemocromatosis hay acumulación de hierro de manera indistinta a nivel de las células somatotropas, lactotropas, corticotropas y tiotropas, siendo mayor en las gonadotropas. El hipopituitarismo es relativamente raro y la ACTH y TSH son usualmente normales (18), tal como lo evidenciado en el presente estudio.

En su estudio, Uitz *et al.* (27) valoraron la función hipofisaria en pacientes con hemocromatosis, encontrando que entre 22 pacientes, 2 (9,10%) presentaron reducción de prolactina, solo 1 hombre (4,50%) presentó hipogonadismo, 2 pacientes tuvieron TSH levemente disminuida pero con T3L y T4L normales y ninguno tuvo deficiencia de hormona de crecimiento. Esto pone en evidencia que el diagnóstico más temprano lleva a evitar el compromiso multiorgánico. Además, fue llamativo que el 50,00% de los pacientes presentó insuficiencia de cortisol en lo reportado por Uitz *et al.* (27), pero cabe destacar que el eje corticotropo fue valorado por medio de test de estímulo con 100 mcg de CRH (hormona liberadora de corticotropina) y no ACTH, con un punto de corte extraído de técnicas de radioinmunoensayo en 18 mcg/dl (28), pese a que la técnica usada en el estudio en mención fue quimioluminiscencia con estudios actuales que indican que, ante el empleo de técnicas

de laboratorio más actualizadas con anticuerpos monoclonales, se deben considerar puntos de corte de cortisol entre 14 y 15 mcg/dl (29–30), por lo cual, al tener en cuenta esta consideración, únicamente 1 paciente (4,50%) cumpliría el criterio actual de insuficiencia adrenal.

Entre los hallazgos se encontró que, en el grupo heterocigoto H63D, 2 pacientes (33,30%) tenían diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo, lo cual fue reportado por Francucci *et al.* (31) como una presentación inusual.

En este aspecto, la falta de afectación multiorgánica comparativa entre los grupos denota la importancia del diagnóstico oportuno, además, acorde a lo descrito por Kelley *et al.* (32), quienes estudiaron a 170 pacientes positivos para la mutación homocigota H63D, documentaron que únicamente el 6,70% de ellos tenía sobrecarga de hierro en el seguimiento, que fue en promedio de 4,2 años, lo cual puso de manifiesto que, aunque se elevaran los niveles de ferritina, la penetrancia de la mutación parecía ser baja. La otra mutación confirmatoria de hemocromatosis en este estudio fue la heterocigosis compuesta de C282Y/H63D, que también fue descrita por Hasan *et al.* (33) en 247 pacientes, como un genotipo de baja penetrancia. Esto puede explicar que, pese a la hiperferritinemia, la sobrecarga de hierro en estos pacientes no es necesariamente alta.

Por otra parte, no hubo diferencias en el diagnóstico de osteoporosis, sin embargo, es importante describir que la osteoporosis metabólica es frecuente, con una prevalencia hasta del 34,00%, que se podría atribuir a la afectación paratiroidea (34); no obstante, esto se puede atribuir a la mediana de edad representada en el estudio.

Dentro de las limitaciones observadas, no existió una valoración de todos los ejes hormonales, pero sí fueron estudiados los ejes tirotrópico y gonadotrópico. Únicamente se estudió el corticotrópico, somatotrópico y mamotrópico en caso de síntomas o perfil bioquímico que indicara la necesidad de valorarlos. Adicionalmente, el carácter retrospectivo del estudio pudo introducir un sesgo de información que se controló por medio de la exclusión de historias y datos incompletos. Al mismo tiempo, la poca representación del grupo de hemocromatosis

dificultó las comparaciones, sin contar con la dificultad del acceso oportuno y eficiente a una prueba genética en Colombia.

Otra de las limitaciones de origen estadístico y que pudo limitar la confiabilidad de los resultados fue la posibilidad de error tipo I o tipo II, lo que implicó que la ausencia de diferencias significativas entre los grupos se pudo deber a la pequeña muestra. Esto pone de precedente la importancia de nuevos estudios multicéntricos que favorezcan una muestra más representativa que permita abordar estas limitaciones.

Este es el primer estudio que aborda las diferencias endocrinometabólicas entre los pacientes con hiperferritinemia, de acuerdo con su etiología causal, poniendo de manifiesto la importancia de tomar en cuenta a la hemocromatosis en el diagnóstico diferencial de hiperferritinemia, dado el enfoque en el tratamiento que, si es oportuno, puede prevenir múltiples disfunciones derivadas de la sobrecarga de hierro, entre las que destacan los órganos endocrinos, incluyendo a la hemocromatosis como un diagnóstico diferencial en el estudio de causas secundarias de osteoporosis.

## Conclusiones

La hiperferritinemia es una causa frecuente de consulta en el servicio de Endocrinología, considerando su relación con las causas metabólicas, sin embargo, es fundamental tomar en cuenta diagnósticos diferenciales como la hemocromatosis, especialmente ante niveles elevados de saturación de transferrina o cuando los exámenes por imagen indiquen la presencia de sobrecarga de hierro.

Su relación con enfermedades de origen endocrino y metabólico se pueden prevenir con un tratamiento oportuno y es necesario realizar exámenes de tamización de los ejes hormonales para descartar que no exista afectación secundaria. Los niveles de ferritina más elevados pueden ayudar a diferenciar la etiología y considerar así a la hemocromatosis como una importante enfermedad a descartar y estudiar en nuestros pacientes, con la posibilidad de continuar realizando estudios que incluyan más pacientes con hemocromatosis para poder hacer una adecuada diferenciación.

## Contribuciones de los autores

Nathalia Buitrago Gómez: conceptualización, investigación y metodología escritura (borrador original), escritura (correcciones del arbitraje y de edición); Silvana Jiménez Salazar: conceptualización, escritura (correcciones del arbitraje y de edición); Carolina Aguilar Londoño: conceptualización, investigación y metodología escritura (borrador original), escritura (correcciones del arbitraje y de edición); Andrés Felipe García: conceptualización, validación, escritura (correcciones del arbitraje y de edición); Santiago Saldarriaga Betancur: conceptualización, escritura (correcciones del arbitraje y de edición); José Luis Torres-Grajales: conceptualización, investigación y metodología escritura (borrador original), escritura (correcciones del arbitraje y de edición).

## Implicaciones éticas

Los autores declaran que no tienen implicaciones éticas con relación al desarrollo del presente manuscrito.

## Financiación

Los autores declaran que recibieron financiación desde la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, como apoyo para la gestión del proyecto desde el punto de vista de gestión de datos y análisis estadísticos.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés relacionados con esta publicación.

## Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura de este artículo.

## Declaración de datos

Los autores declaran que no existen datos publicados en acceso abierto, para este artículo. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente a la autora de correspondencia.

## Referencias

- [1] Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia—a clinical overview. *J Clin Med.* 2021;10(9):2008. <https://doi.org/10.3390/jcm10092008>
- [2] Piperno A, Pelucchi S, Mariani R. Hereditary hyperferritinemia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2560. <https://doi.org/10.3390/ijms24032560>
- [3] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol.* 2022;77(2):479–502. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.033>
- [4] Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loreál O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18016. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.16>
- [5] Adams PC, Jeffrey G, Ryan J. Haemochromatosis. *Lancet.* 2023;401(10390):1811–21. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00287-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00287-8)
- [6] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2024. *Diabetes Care.* 2024;47(supl. 1):S20–42. <https://doi.org/10.2337/dc24-s002>
- [7] Rauber MR, Pilger DA, Cecconello DK, Falcetta FS, Marcondes NA, Faulhaber GAM. Hepcidin is a useful biomarker to evaluate hyperferritinemia associated with metabolic syndrome. *An Acad Bras Cienc.* 2019;91(2):e20180286. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920180286>
- [8] Kersting N, Fontana JC, de Athayde FP, Marcante Carlotto F, Accorsi Machado B, da Silva Rodrigues de Araújo C, *et al.* Hereditary hemochromatosis beyond hyperferritinemia: Clinical and laboratory investigation of the patient's profile submitted to phlebotomy in two reference centers in southern Brazil. *Genet Mol Biol.* 2023;46(2):e20220230. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2022-0230>

- [9] Espinoza-Herrera YP, Muñoz-Maya OG, Chacón-Cardona JA. Hiperferritinemia y sospecha de sobrecarga de hierro en pacientes del Hospital Pablo Tobón Uribe, entre los años 2010 a 2020. *Hepatología*. 2023;4(1):60–74. <https://doi.org/10.52784/27112330.167>
- [10] Lommaert E, Verlinden W, Duysburgh I, Holvoet T, Schouten J. Hyperferritinemia and non-HFE hemochromatosis: differential diagnosis and workup. *Acta Gastroenterol Belg*. 2023;86(2):356–9. <https://doi.org/10.51821/86.2.11249>
- [11] Bhattad PB, Goyal A, Hamati AN, Madhok A, Venkatachalam S, Madhuramthakam DS, *et al.* Hemochromatosis arthropathy in heterozygous HFE H63D mutation without iron overload- an entity less commonly touched. *J Med Res*. 2021;7(1):27–9. <https://doi.org/10.31254/jmr.2021.7108>
- [12] Barbara KH, Marcin L, Jedrzej A, Wieslaw Z, Elzbieta AD, Malgorzata M, *et al.* The impact of H63D HFE gene carriage on hemoglobin and iron status in children. *Ann Hematol*. 2016;95(12):2043–8. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2792-x>
- [13] Ropero P, Briceño O, López Alonso G, Agúndez JAG, González Fernández FA, García Hoz F, *et al.* La mutación H63D del gen HFE se asocia con un riesgo aumentado de carcinoma hepatocelular. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99(7):376–81. <https://doi.org/10.4321/S1130-01082007000700002>
- [14] Valenti L, Corradini E, Adams LA, Aigner E, Alqahtani S, Arrese M, *et al.* Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(5):299–310. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00807-6>
- [15] Krygier A, Szczepanek-Parulska E, Filipowicz D, Ruchała M. Changes in serum hepcidin according to thyrometabolic status in patients with Graves' disease. *Endocr Connect*. 2020;9(3):234–42. <https://doi.org/10.1530/ec-20-0017>
- [16] Fischli S, von Wyl V, Trummler M, Konrad D, Wueest S, Ruefer A, *et al.* Iron metabolism in patients with Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol*. 2017;87(5):609–16. <https://doi.org/10.1111/cen.13450>
- [17] Corradini E, Buzzetti E, Pietrangelo A. Genetic iron overload disorders. *Mol Aspects Med*. 2020;75:100896. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100896>
- [18] Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, Pasquali R. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(8):837–47. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0451-7>
- [19] Barton JC, Acton RT. Diabetes in HFE Hemochromatosis. *J Diabetes Res*. 2017;2017:9826930. <https://doi.org/10.1155/2017/9826930>
- [20] Wu H, Yu M, Xiao C, Zhang Q, Xiao X. Clinical characteristics of endocrinopathies in Chinese patients with hereditary haemochromatosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(4):e3448. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3448>
- [21] Muñoz Moreno D, Miguélez González M, González Fernández L, Percovich Hualpa JC. A review of systemic infiltrative diseases and associated endocrine diseases. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021;68(5):312–20. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.06.006>
- [22] Liu Yin J, Cussen C, Harrington C, Foskett P, Raja K, Ala A. Guideline review: European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines on Haemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2023;13(4):649–55. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.11.003>
- [23] Crawford DHG, Ramm GA, Bridle KR, Nicoll AJ, Delatycki MB, Olynyk JK. Clinical practice guidelines on hemochromatosis: Asian Pacific Association for the Study of the Liver. *Hepatol Int*. 2023;17(3):522–41. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10510-3>

- [24] Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis. *N Engl J Med.* 2022;387(23):2159–70. <https://doi.org/10.1056/nejmra2119758>
- [25] Cabrera E, Crespo G, VanWagner LB. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *JAMA.* 2022;328(18):1862–3. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.17727>
- [26] El Osta R, Grandpre N, Monnin N, Hubert J, Kosciński I. Hypogonadotropic hypogonadism in men with hereditary hemochromatosis. *Basic Clin Androl.* 2017;27:13. <https://doi.org/10.1186/s12610-017-0057-8>
- [27] Uitz PM, Hartleb S, Schaefer S, Al-Fakhri N, Kann PH. Pituitary function in patients with hereditary haemochromatosis. *Horm Metab Res.* 2013;45(1):54–61. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1323702>
- [28] Maghnie M, Uga E, Temporini F, di Iorgi N, Secco A, Tinelli C, *et al.* Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(5):735–41. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01911>
- [29] Birtolo MF, Antonini S, Saladino A, Zampetti B, Lavezzi E, Chiodini I, *et al.* ACTH stimulation test for the diagnosis of secondary adrenal insufficiency: light and shadow. *Biomedicines.* 2023;11(3):904. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030904>
- [30] Javorsky BR, Raff H, Carroll TB, Algeciras-Schimmich A, Singh RJ, Colón-Franco JM, *et al.* New cutoffs for the biochemical diagnosis of adrenal insufficiency after ACTH stimulation using specific cortisol assays. *J Endocr Soc.* 2021;5(4):bvab022. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab022>
- [31] Francucci CM, Gatti C, Camilletti A, Fiscaletti P, Caudarella R, Boscaro M. Hypogonadism and reduced bone mineral density in heterozygous H63D mutation in the HFE gene: an unusual presentation of hereditary hemochromatosis. *J Androl.* 2007;28(1):21–6. <https://doi.org/10.2164/jandrol.106.000786>
- [32] Kelley M, Joshi N, Xie Y, Borgaonkar M. Iron overload is rare in patients homozygous for the H63D mutation. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28(4):198–202. <https://doi.org/10.1155/2014/468521>
- [33] Hasan SMM, Farrell J, Borgaonkar M. C282Y/H63D compound heterozygosity is a low penetrance genotype for iron overload-related disease. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2022;5(5):240–7. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwac025>
- [34] Baschant U, Altamura S, Steele-Perkins P, Muckenthaler MU, Spasić MV, Hofbauer LC, *et al.* Iron effects versus metabolic alterations in hereditary hemochromatosis driven bone loss. *Trends Endocrinol Metab.* 2022;33(9):652–63. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.06.004>