



Francisco Cañizares
Hernández

Estudio coste-efectividad del cribado de la hemocromatosis hereditaria en la población ambulatoria

¹Cañizares Hernández F, ²Murcia González T, ¹Tovar Zapata I,
¹Martínez Hernández P
¹Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
²Subdirección de Sistemas de Información.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
Dirección para correspondencia: fcanizares@ono.com

Resumen

Introducción: La hemocromatosis hereditaria se caracteriza por una acumulación progresiva de hierro en el hígado, páncreas, corazón y otros órganos vitales, con una morbimortalidad que reduce la calidad y esperanza de vida en un promedio de diez años.

El objetivo del trabajo es realizar un estudio de coste efectividad, a partir de un análisis de decisión del cribado de la hemocromatosis hereditaria en una población ambulatoria adulta, comparando el coste del cribado y los casos detectados precozmente frente al coste que supone para el sistema sanitario las patologías asociadas a la hemocromatosis, estimado en costes evitados.

Material y métodos: El estudio se modeliza mediante un árbol de decisión, incorporando los efectos como casos diagnosticados prevenidos y los recursos monetarios asociados a la estrategia de cribado por el laboratorio (realización secuencial del fenotipo y confirmación posterior del genotipo), frente a la perspectiva del no cribado. El coste de los procesos derivados de la enfermedad se realiza mediante un modelo de coste completo, incluyendo los episodios de hospitalización y los costes terapéuticos (cuidados sanitarios y consultas sucesivas) en el tiempo.

Resultados: El número de casos prevenidos de una cohorte de 100 000 personas, mediante el proceso de cribado es de 214, con un coste de 2 204 975 € (coste unitario promedio por caso prevenido de 10 304 €). El coste total evitado por paciente que desarrollaría la enfermedad es de 25 611 €. Por lo tanto el ahorro del sistema sanitario por cada caso prevenido de hemocromatosis hereditaria será de 15 307 €.

Conclusiones: El beneficio expresado como costes evitados en el sistema de salud del cribado poblacional de la hemocromatosis hereditaria, mediante el fenotipo con posterior confirmación del genotipo a nivel ambulatorio en la población adulta es superior al coste que supone su realización.

Palabras clave: Hemocromatosis hereditaria, Cribado, Coste-efectividad.

Study cost effectiveness of screening of hereditary hemochromatosis outpatient population

Abstract

Introduction: Hereditary hemochromatosis is characterized by a progressive accumulation of iron in the liver, pancreas, heart and other vital organs, with a morbidity and mortality that reduces the quality and life expectancy by an average of 10 years. The objective of this work is to study the cost effectiveness, from a decision analysis of hereditary hemochromatosis screening ambulatory adult population, comparing the cost of screening and early detection of cases versus the cost to the health system the pathology associates to cases of hemochromatosis, estimated avoided costs.

Materials and methods: The study is modeled using a decision tree, incorporating the effects as diagnosed cases prevented and monetary resources associated with screening strategy for the laboratory (sequential realization of phenotype and genotype further confirmation), facing the prospect of no screening. The cost of the processes resulting from the disease is via a full cost model, including episodes of hospitalization and treatment costs (health care and subsequent queries) in time.

Results: The number of cases prevented cohort of 100,000 people through the screening process is 214, at a cost of 2,204,975 € (average unit cost per case averted of 10,304 €). The total cost avoided per patient would develop the disease is 25,611 €. Therefore the saving toilet system for each case will be prevented from hereditary hemochromatosis 15,307 €.

Conclusions: The profit expressed as avoided costs of the health system mass screening of hereditary hemochromatosis phenotype by subsequent confirmation of genotype on an outpatient basis in the adult population is higher than the cost involved in achieving them.

Key words: Hereditary hemochromatosis, Screening, Cost-effectiveness.

Introducción

La hemocromatosis hereditaria es el error congénito más frecuente del metabolismo, con una prevalencia aproximada del 0,003% en la población caucásica¹. Se caracteriza por el incremento en la absorción de hierro, acumulándose progresivamente en el

hígado, páncreas, corazón y otros órganos vitales, provocando cirrosis e insuficiencia en los órganos y sistemas afectados¹.

Por sus características, es una enfermedad adecuada para la realización de programas de cribado poblacional, según las recomendaciones de la or-

ganización mundial de la salud (OMS): i) es una enfermedad prevalente, ii) potencialmente grave, se conoce la historia natural, existe un periodo asintomático prolongado y detectable, iii) se dispone de pruebas de diagnóstico (cribado y confirmatorio) que son aceptadas por la mayoría de la población, iv) existe un tratamiento eficaz y seguro, que instaurado en la fase temprana mejora claramente el pronóstico de la enfermedad.

Estas premisas, han provocado un aumento de los estudios de cribado¹⁻⁵, que han ido acompañados por la controversia y desacuerdo en casi todos los aspectos de su aplicación. Estas discrepancias, desgraciadamente ha dividido a las comunidades clínicas y de salud pública sobre cuestiones fundamentales, como pruebas, estrategias diagnósticas, penetrancia de la enfermedad o sus costes.

El resultado del rasgo genético de la hemocromatosis, dado el tiempo suficiente, inevitablemente se expresan como aumento de la absorción, transporte y almacenamiento de hierro y en última instancia conduce al daño del órgano. Basándose en esta suposición, el enfoque para el diagnóstico de hemocromatosis ha evolucionado, desde i) el análisis de las muestras de biopsia hepática para detectar señales de sobrecarga de hierro y daño hepático (índice de hierro hepático), ii) a la expresión fenotípica anterior de los rasgos que definen un mayor riesgo de sobrecarga de hierro (pruebas de laboratorio como la concentración de hierro sérico, índice de saturación de transferrina [ITS] y niveles séricos de ferritina), iii) pruebas de genes específicos. Así, en los últimos 20 años, la investigación se ha centrado en la determinación de los *loci* genéticos específicos, mutaciones específicas (conocidas como HFE) situadas en el brazo corto del cromosoma 6⁶. Aproximadamente,

el 90% de la población caucásica del norte de Europa, EE. UU. o Australia con sobrecarga férrica primaria son homocigotos de C282Y (sustitución de cisteína en posición 282 por tirosina⁷), en nuestro país el porcentaje se sitúa entre el 85-90%^{8,9}.

La incertidumbre acerca del diagnóstico y la historia natural de la enfermedad, ha hecho que sea difícil determinar si los signos y síntomas clínicos con los que cursa son inevitables y sí es así, cuando se producen y que prevalencia y penetrancia presenta.

La morbimortalidad atribuida a la hemocromatosis, tradicionalmente ha incluido no solo la enfermedad hepática y un aumento del riesgo de hepatocarcinoma sino también la artritis, miocardiopatía, pigmentación de la piel y diabetes mellitus¹. Estas patologías, reducen la calidad y esperanza de vida de los pacientes en un promedio mínimo de diez años¹⁰. Sin embargo, con un diagnóstico en la etapa temprana del proceso, y con tratamiento de flebotomías periódicas la calidad y esperanza de vida se normalizan¹¹.

Se han realizado estudios coste-efectividad del cribado de la hemocromatosis, en distintos grupos de población, utilizando tanto el fenotipo (IST, ferritina y biopsia hepática)¹²⁻¹⁷ como el genotipo en probandos y descendientes directos¹⁸⁻²⁰. Coinciden que el cribado es coste-efectivo, cuando se asume una prevalencia de la enfermedad superior a 0,003% y la probabilidad de manifestaciones clínicas es inferior al 30%.

El objetivo del trabajo es realizar un estudio de coste efectividad, a partir de un análisis de decisión del cribado de la hemocromatosis hereditaria en una población ambulatoria adulta, comparando el coste del cribado y los

casos detectados precozmente frente al coste que supone para el sistema sanitario las patologías asociadas a la hemocromatosis, estimado en costes evitados.

Material y métodos

Definición de hemocromatosis hereditaria

El diagnóstico de hemocromatosis hereditaria se establece según el Colegio Americano de Patólogos¹², cuando además de bioquímica de sobrecarga férrica, exista: i) una biopsia hepática en la que se encuentre por encima de 1,9 el índice de hierro hepático, ii) incremento de la movilización de hierro hepático (cada sangría de 500 ml representa más de 250 mg de hierro) por flebotomías diagnósticas sin padecer anemia, o iii) por estudio genético de HLA confirmatorio.

Diseño y descripción de las alternativas

El estudio se modeliza mediante un árbol de decisión, incorporando los efectos como casos diagnosticados prevenidos y los recursos monetarios asociados a la estrategia de cribado por el laboratorio (realización secuencial del fenotipo y confirmación posterior del genotipo), frente a la perspectiva del no cribado. El modelo parte de 100 000 personas en cada rama que nace del nudo de decisión.

La estrategia del cribado se inicia con la consulta al médico de familia, quien explica el programa de cribado y solicita, según protocolo el IST. Cuando, el IST es superior al 60% en hombres o al 50% en mujeres, se informa (por teléfono o correo) al paciente, que debe repetirse la extracción. Si en la segunda muestra el IST vuelve a estar elevado, por un test reflexivo, el laboratorio

determina la concentración sérica de ferritina y cuando esta, supera una concentración de 400 $\mu\text{g/l}$ en hombres o 200 $\mu\text{g/l}$ en mujeres, se cita al paciente a la consulta del especialista de aparato digestivo, para exploración con exclusión de otros diagnósticos y solicitud si procede de análisis genético (C282Y, H63D y S65C).

Información de la efectividad de las alternativas

Para obtener información sobre la efectividad de las alternativas a comparar se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura sobre la hemocromatosis hereditaria en el repertorio de MEDLINE, desde el año 1986 al 2012. La búsqueda se completó manualmente, así como a partir de las referencias de las publicaciones halladas.

Medida de los costes

El estudio se ha realizado desde la perspectiva del proveedor de servicios sanitarios, estimando los costes tangibles directos sanitarios, expresados en euros del año 2011.

El coste de los servicios centrales (laboratorio, radiodiagnóstico, anatomía patológica, etc.) y de las consultas externas médicas ha sido aportado de la contabilidad analítica interna del Área de Salud 1 de la Región de Murcia, donde pertenece el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

El coste de los procesos de hospitalización derivados de la enfermedad se determinan mediante un modelo de coste completo (altas codificadas, GRD'S versión 18.0), incluyendo los episodios de hospitalización (sin incluir consultas, reingresos y otros episodios asimilables) y los costes terapéuticos (cuidados sanitarios y consultas sucesivas) en el tiempo.

Cálculo del coste unitario medio

El coste medio evitado se expresa como la relación del coste sanitario esperado por paciente diagnosticado de hemocromatosis en cada estrategia.

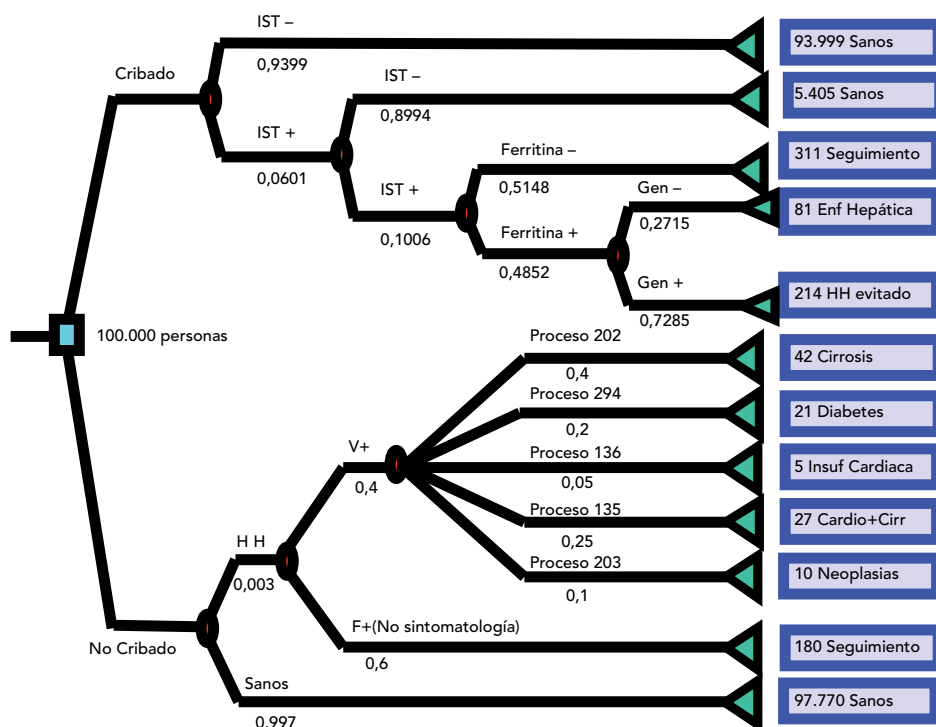
Para el análisis de decisión y el consiguiente coste-efectividad hemos utilizado el programa TreeAge Suite Pro 2010 (TreeAge Software Inc, Williamstown, MA, EE. UU.).

Resultados

En la figura 1 se presenta la estrategia de cribado frente al no cribado. Las primeras pruebas de la expresión fe-

notípica de la hemocromatosis, se realiza determinando el IST por duplicado, seguida de los niveles de concentración de ferritina y por último el estudio genético de mutaciones puntuales HFE (C282Y, H63D y S65C). En cada paso la probabilidad está dada por la progresión cada vez más anormal del metabolismo del hierro y los signos y síntomas clínicos de la enfermedad hepática.

El análisis de decisión lo realizamos sobre la base de una población virtual, con una prevalencia de hemocromatosis de 3:1000, una penetrancia bioquímica de 0,82 para homocigotos C282Y, heterocigotos dobles C282Y/H63D o S65C y una penetrancia clínica de 0,05



Comparación de las estrategias de i) cribado mediante análisis secuencial, fenotipo y genotipo HFE, ii) no cribado para un modelo de 100 000 personas. HH: hemocromatosis hereditaria.

Figura 1. Modelo de análisis de decisión

Tabla 1. Probabilidad asumida en el modelo del análisis de decisión

| Ítems | Sensibilidad | Especificidad | Autor |
|--------------------------------------|--------------|---------------|--------------------|
| Índice de saturación de transferrina | 0,96 | 0,94 | Phatak et al.13 |
| | | | McDonnell et al.14 |
| | | | Bryant et al.21 |
| Ferritina | 0,94 | 0,86 | Adams et al.17 |
| | | | Bryant et al.21 |
| Índice de hierro hepático | 0,99 | 0,99 | CAP et al.12 |
| | | | Bryant et al.21 |
| Genotipo HFE (C282Y, H63D, S65C) | 0,87 | 0,99 | Sánchez et al.8 |
| | | | Moreno et al.9 |

CAP: College of American Pathologists.

de individuos con un fenotipo bioquímico positivo 0,041 (datos aportados por diversos autores, tabla 1). El grado de evidencia de todos los estudios consultados es casos-control, excepto en Adams et al.¹⁷, que es de cohortes.

Entre el 60-100% de los pacientes con hemocromatosis y cirrosis presentan IST elevada, niveles elevados de ferritina sérica y mutaciones de HFE. Lo contrario no siempre es cierto y depende de la penetrancia de la enfermedad. En nuestro estudio hemos considerado una penetrancia del 40% en los pacientes con hemocromatosis para la estrategia del no cribado^{4,5}.

En la tabla 2, se muestran los costes de las pruebas de laboratorio y de consultas médicas. Así, la unidad relativa de valor (URV) del laboratorio es 0,934 €, siendo en radiodiagnóstico la URV de 7,90 €. El coste de la consulta médica de atención primaria es de 14,9 €, mientras que la consulta médica especializada (aparato digestivo) es de 61 € la primera consulta y 39 € las consultas sucesivas.

En la construcción de la figura 1, nos encontramos con la dificultad de estimar la historia natural de los pacientes

con hemocromatosis hereditaria, en cuanto a los procesos patológicos que pueden cursar y la probabilidad de desarrollar cada una de las patologías. Estas probabilidades, provienen de una variedad de estudios de poblaciones heterogéneas que utilizan diferentes valores de umbral para los resultados anormales de las pruebas. Por lo tanto, los números deben ser considerados como la mejor conjetura basada en la información actualmente disponible.

En la tabla 3, se muestran cada uno de los procesos considerados a los que puede dar lugar la historia natural de la hemocromatosis hereditaria que tenemos cuantificados mediante los GRD hospitalarios: (202) *Cirrosis y Hepatitis alcohólica*, (294) *Diabetes Edad >35 años*, (136) *Trastornos Cardiacos Congénitos y Valvulares Edad >17 sin CC*, (135) *Trastornos Cardiacos Congénitos y Valvulares Edad >17 con CC*, (203) *Neoplasia maligna del sistema hepato-biliar o de páncreas*. Los hemos valorado, según los episodios de hospitalización, sin incluir consultas, reingresos y otros episodios asimilables (estancia media hospitalaria) y los costes terapéuticos (coste de cuidados sanitarios y consultas sucesivas) en

| Tabla 2. Costes de las pruebas de laboratorio, biopsia y consulta médica | |
|--|---------------|
| Ítems | Coste (€) |
| Pruebas de Laboratorio | |
| Hierro sérico | 0,56 |
| Transferrina sérica | 5,05 |
| Índice de saturación de transferrina (IST) | 5,61 |
| Ferritina sérica | 7,50 |
| Genotipo HFE (C282Y, H63D, S65) | 14,06 |
| Biopsia hepática: | 183,93 |
| Cribado coagulación | (2,91) |
| Punción ecográfica | (122,73) |
| Histopatología de la biopsia | (31,25) |
| Índice de hierro hepático | (27,04) |
| Consulta médica | |
| Primaria | 14,90 |
| Aparato digestivo (sucesivas) | 61,00 (39,00) |

Los costes son los resultantes de la contabilidad analítica del Área de Salud 1 del SMS en el año 2011.

el tiempo (años de seguimiento medio de cada proceso).

El coste total de la estrategia de cribado es de 2 204 975 €, con 214 casos de hemocromatosis hereditaria prevenidos de progresión de enfermedad mediante la terapia adecuada (flebotomías, estimada sin coste por donación de sangre), por lo tanto con un coste unitario promedio por caso prevenido de 10 304 €.

El coste total de la estrategia del no cribado es de 2 689 155 €, considerando el coste de los 105 pacientes en los que existiría progresión de la enfermedad. Así, el coste evitado por cada paciente que desarrollaría las complicaciones asociadas a la hemocromatosis hereditaria es de 25 611 €.

Por lo tanto, el ahorro del sistema sanitario por cada caso prevenido de hemocromatosis hereditaria será de 15 307 €.

Conclusiones

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad infradiagnosticada e infrareportada, porque sus signos y síntomas son fácilmente atribuibles a las patologías que provoca¹², así la identificación de los registros hospitalarios o los estudios familiares reportados muestran signos y síntomas de la enfermedad (artralgias, dolor abdominal o elevada actividad de enzimas hepáticas) se presentan de 2,3 a 7,3 años antes que la enfermedad sea diagnosticada¹⁶.

De las estrategias diagnósticas estudiadas para el cribado de la hemocromatosis por los diferentes autores¹¹⁻²¹, la de mejor coste-efectividad es la que emplea en primer lugar el fenotipo seguido del genotipo. Este modelo diagnóstico, presenta la ventaja de utilizar el actual patrón de oro diagnóstico de la enfermedad, que es la biopsia hepática¹². Sin embargo, presenta el

Tabla 3. Costes de los episodios de hospitalización (sin incluir consultas, reingresos y otros episodios asimilables) y costes terapéuticos derivados (coste de cuidados sanitarios y consultas sucesivas) en el tiempo de la hemocromatosis hereditaria

| Proceso p | | Episodios de hospitalización | | | Costes terapéuticos | | |
|--|------|------------------------------|----------------|------------------------|---------------------|----------------|------------------------|
| | | EM | Coste unitario | Coste evitado unitario | Años | Coste unitario | Coste evitado unitario |
| 202 Cirrosis y hepatitis alcohólica | 0,4 | 12,1 | 3056 | 1222 | 3 | 7770 | 3118 |
| 294 Diabetes edad >35 años | 0,2 | 6,4 | 1565 | 313 | 5 | 6.308 | 1577 |
| 136 Trastornos cardiacos congénitos y valvulares | 0,05 | 4,9 | 1582 | 79 | 1 | 18 620 | 931 |
| Edad >17 sin CC | | | | | | | |
| 135 Trastornos cardiacos congénitos y valvulares | 0,25 | 12,4 | 123 615 | 903 | 1 | 48 108 | 12 027 |
| Edad >17 con CC | | | | | | | |
| 203 Neoplasia maligna del sistema hepatobiliar o de páncreas | 0,1 | 10,9 | 2846 | 284 | 1 | 51 650 | 5165 |
| | | 2803 € | | | 22 808 € | | |

Total: 25 611 €

EM: estancia media; p: probabilidad de desarrollar la enfermedad.

inconveniente de que es traumática y peligrosa, la probabilidad de hemorragia intra-peritoneal que requiera transfusión es del 0,002²². Puede ser rechazada por el paciente, principalmente si no presenta signos y síntomas manifiestos de enfermedad, y por tanto quizás no es muy adecuada en programas de cribado poblacional.

La prueba genética ha remplazado a la biopsia en muchos casos, particularmente en jóvenes sin disfunción hepática. Los pacientes homocigotos C282Y con normalidad de las enzimas hepáticas (AST, ALT), sin hepatomegalia y con ferritina menor de 1000 µg/l, la probabilidad de tener un hígado con fibrosis es muy baja²³. El rol principal de la biopsia hepática es determinar la severidad de la enfermedad en pacientes con disfunción hepática y como método diagnóstico, determinar la concentración de hierro hepáti-

co en pacientes sin típico perfil genético²². Al disminuir el número de biopsias hepáticas e incrementarse las pruebas genéticas, puede ser menos complicado el diagnóstico e instaurarse antes el tratamiento de la enfermedad.

En el cribado, la estrategia de inicio con la prueba genética es actualmente inviable, debido su alto coste, que al utilizarse inicialmente en toda la población, encarecería sensiblemente el coste de la estrategia. Esta solo podría ser considerada, cuando el coste de la prueba genética se reduzca considerablemente, tal como plantean otros autores²¹. Así, para este autor el cribado genotípico es más barato que el fenotípico, siempre que el coste de la prueba genética inicial fuera menor de 5 \$. El costo por homocigoto identificado con potencialmente mortalidad por la enfermedad fue de 132 432 \$,

suponiendo una penetrancia del 30% y de 397 296 \$ estableciendo una penetrancia del 10%. La identificación de la enfermedad en los descendientes del probando, puede reducir considerablemente los costes de esta estrategia, tal como lo demuestra Hashem et al.¹⁸.

Una solución intermedia es la combinación de las dos anteriores, iniciándose el cribado con una prueba de laboratorio muy barata como es el IST y posterior determinación genética (la utilizada por nosotros), empleando un test reflexivo por parte del laboratorio, lo cual implica un mayor incentivo del personal de este en el proceso de cribado.

Las pruebas genéticas tienen la ventaja de ser simples, sensibles y altamente específicas, pero ha sido puesta en controversia, acerca de los beneficios en el cribado de la enfermedad, particularmente en EE. UU. donde el riesgo de discriminación y estigmatización no es despreciable y sin duda excede del riesgo de desarrollar cirrosis de hemocromatosis²⁰. De las personas con diagnóstico de hemocromatosis, el 12% informó que perdió su seguro de salud y trabajo. Por tanto, muchas personas sin la enfermedad clínica, tendrán un resultado positivo del laboratorio que puede incurrir, además de los costes financieros, en aspectos sociales y psicológicos.

Distintos grupos han analizado aspectos de los costes, beneficios y efectividad del cribado de la enfermedad¹⁴⁻²⁵. Ninguno ha evaluado completamente todas las consideraciones económicas, pero añaden peso a la evidencia de que el cribado mejorara el estado de salud en los diferentes programas realizados.

El análisis de costes más completo y brillante, ha sido realizado reciente-

mente por Gagne et al.²⁶, evalúan el coste-efectividad de 165 pacientes, por un cribado poblacional con algoritmos que implican pruebas bioquímicas y genéticas, mediante el desarrollo de un programa informático que simula todos los escenarios posibles. Los datos y los costes se hacen sobre la base de las estimaciones del gobierno de Canadá y se aplican a una población definida por el usuario virtual, con características como las frecuencia de mutación HFE y valores penetrancia. Encuentran que el cribado poblacional es coste-efectivo con una prevalencia de tres casos por cada 1000 personas y una penetrancia del fenotipo bioquímico mayor que 70%. Cuando solo la cirrosis y el carcinoma hepatocelular se consideran como los únicos costes del manejo de las complicaciones, la estrategia de cribado no es estadísticamente significativa, y es menos rentable que la esperanza de vida de la estrategia de no cribado. El algoritmo óptimo utilizado de cribado es el examen inicial bioquímico y pruebas genéticas para la confirmación. El coste de dicho examen es bajo y los riesgos para el etiquetado genético y la discriminación son reducidos. Las principales desventajas de esta estrategia son la baja especificidad y algunas evaluaciones innecesarias.

Las estimaciones de prevalencia dependen de la definición del caso o los estándares de diagnóstico utilizados y las diferentes normas con sus diferentes implicaciones pronósticas.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante biopsia hepática con un índice de hierro hepático superior a 1,9 con o sin fibrosis o cirrosis (prevalencia del 0,2 por 1000). El diagnóstico fenotípico que requiere un aumento persistente en el transporte de hierro (IST) presenta una prevalencia del 8-9 por 1000^{12,13}. Otros expertos, abogan por test de reservas de hierro, determina-

das por el incremento del nivel sérico de ferritina (prevalencia de 5,2 por 1000)^{5,14}. Más recientemente, esta definición se ha modificado para incluir un elevado nivel de ferritina sérica y la cirrosis (prevalencia 0,002 por 1000)¹⁵.

Para seleccionar mejor a la población a la que puede ir destinado el cribado, debemos valorar diversas características clínicas que pueden sugerir sobrecarga temprana de hierro, tales como elevación de las aminotransferasas séricas, la osteoartritis prematura, y la porfiria cutánea tarda. Por supuesto que la estrategia más rentable de cribado es la prueba genética de los miembros de la familia afectada una vez que se confirma el probando¹⁸.

Necesitamos una mejor comprensión de la historia natural de la hemocromatosis, especialmente para predecir qué individuos con mutaciones HFE o el IST elevado progresará a una enfermedad clínica. La mayor parte de los profesionales clínicos y de salud pública que trabajan con trastornos de hierro han sido sorprendidos por la baja penetrancia del gen HFE y el extremadamente bajo valor predictivo positivo de las pruebas fenotípicas y genéticas reportadas en estudios recientes^{21,25}. Así, la expresión de la enfermedad puede ser modulada por el consumo de drogas y alcohol, la etnia, la raza, el sexo, las enfermedades concomitantes u otros factores genéticos que no han sido identificados²⁵. Por otro lado, nuestra incapacidad para predecir qué casos con sobrecarga de hierro progresarán a una clínica manifiesta, ha dado lugar a la demora en el diagnóstico de pacientes con hemocromatosis tras muchos años de síntomas.

En conclusión, actualmente es discutible el cribado poblacional de hemocromatosis hereditaria, pero es necesario investigar en estrategias diagnósticas para determinar las personas en riesgo,

mediante un conjunto de pruebas más completo y preciso que sirvan para proteger del desarrollo de la enfermedad. El cribado podría ser ofrecido en atención primaria a personas asintomáticas en evaluaciones rutinarias de chequeos médicos después de la información pertinente sobre los riesgos y beneficios que aporta.

Bibliografía

1. Powell LW, Subramaniam N, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol.* 2000; 32(suppl 1):48-62.
2. Cogswell ME, McDonnell SM, Khoury MJ, Franks AL, Burke W, Brittenham G. Iron overload, public health, and genetics: evaluating the evidence for hemochromatosis screening. *Ann Intern Med.* 1998; 129:971-9.
3. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med.* 1999;341:718-24.
4. Beutler E, Felitti V, Gelbart T, Ho N. Penetrance of 845G A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet.* 2002; 359:211-8.
5. Asberg A, Hveem K, Thorstensen K, et al. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:1108-15.
6. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class-I like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet.* 1996;13:399-408.

7. Jouanolle AM, Gardon G, Jezequel P, et al. Haemochromatosis and HLA-H. *Nat Genet.* 1996;14:251-2.
8. Sanchez M, Brugera M, Bosch J, Rodes J, Ballesta F, Oliva R. Prevalence of the Cys282Tyr and His63Asp HFE gene mutations in Spanish patients with hereditary haemochromatosis and in control. *J Hepatology.* 1998;29:725-8.
9. Moreno L, Vallcorba P, Boixeda D, Cabello P, Bermejo F, San Roman C. The usefulness of the detection of Cys282Tyr and His63Asp mutations in the diagnosis of hereditary haemochromatosis. *Rev Clin Esp.* 1999;199(10):632-6.
10. Niederau C, Fischer R, Sonnenburg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmey G. Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 1985; 313:1256-62.
11. Williams R, Smith PM, Spicer EJ, et al. Venesection therapy in idiopathic haemochromatosis. An analysis of 40 treated and 18 untreated patients. *Q J Med.* 1969; 36:1-16.
12. Witte DL, Crosby WH, Edwards CQ, Fairbanks VF, Mitros AA. Practice guideline development task force of College of American Pathologists. Hereditary Hemochromatosis. *Clin Chem Acta.* 1996; 245:139-200.
13. Phatak PD, Guzman G, Woll JE, Roberston A, Phelps CE. Cost-effectiveness of screening for hereditary hemochromatosis. *Arch Intern Med.* 1994;154:769-76.
14. McDonnell SM, Hover AR, Gloe D, Ou CY, Cogswell ME, Grummer-Strawn L. Population-based screening for hemochromatosis using phenotypic and DNA testing among employees of health maintenance organizations in Springfield Missouri. *Am J Med.* 1999; 107:30-7.
15. Phatak D, Bonkovsky H, Kowdley K. Hereditary Hemochromatosis: Time for Targeted Screening. *Ann Intern Med.* 2008;149:270-2.
16. Niederau C, Fischer R, Sonnenburg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmey G. Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 1985; 313:1256-62.
17. Adams PC, Gregor JC, Kertesz AE, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: Decision analysis model based on a 30 year database. *Gastroenterology.* 1995;109:177-88.
18. Hashem B, El-Serag HG, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. *Ann Intern Med.* 2000; 132(4):261-9.
19. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med.* 1999;106:619-24.
20. Willis G, Wimperis JZ, Lonsdale R, et al. Incidence of liver disease in people with HFE mutations. *Gut.* 2000;46:401-4.
21. Bryant J, Cooper K, Picot J, Clegg K, Roderick P, Rosenberg W et al. Diagnostic strategies using DNA testing for hereditary haemochromatosis in at risk populations: a sys-

- tematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2009;13(23).
22. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major experience haemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*. 1990;99:1396-400.
23. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al. Non-invasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1998;115:926-36.
24. Adams PC. Population screening for haemochromatosis. *Gut*. 2000; 46:301-3.
25. Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel C, Dondorp WJ, Khoury. Population Screening for Genetic Disorders in the 21st Century: Evidence, Economics, and Ethics *Public Health Genomics*. 2010;13:106-15.
26. Gagne' G, Reinharz D, Laflamme N, Adams PC, Rousseau F. Hereditary hemochromatosis screening: effect of mutation penetrance and prevalence on cost-effectiveness of testing algorithms. *Clin Genet*. 2007; 71:46-58.