

Hipótesis profesional de la Hemocromatosis.

Hemochromatosis, An occupational hypothesis.

Juan José Sánchez Ayala

Inspección Médica de Álava.

Dirección Territorial de Álava del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Vitoria. España.

Delia Marne Santamaría

Unidad Médica de Álava.

Dirección Provincial del Instituto Nacional de la Seguridad Social de Álava.

Vitoria. España.

M.º Asunción Marcaide Ruiz de Apodaka

Hospital de Txagorritxu.

OSAKIDETZA-Servicio Vasco de Salud. Vitoria. España.

Recibido: 15-06-10

Aceptado: 30-06-10

Correspondencia:

Juan José Sánchez Ayala.

Inspección Médica de Álava.

Dirección Territorial de Sanidad de Álava.

Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

C/ Olaguibel, 38

01004 Vitoria

Tel.: 945 017100

jassalvi2-san@ej-gv.es

Resumen

Introducción: Presentamos dos casos de soldados con diagnóstico de hemocromatosis en los cuales no se ha encontrado una causa específica de la misma.

Los estudios genéticos para hemocromatosis hereditaria fueron negativos y no existían aportes externos de hierro, transfusiones, ni enfermedades que se han relacionado con las causas de hemocromatosis secundaria, salvo en uno de ellos con enolismo, aunque sin hepatopatía subyacente.

Objetivos: Estudiar y discutir una posible causa profesional para dicha enfermedad, que estaría provocada por la inhalación crónica de partículas de hierro en el trabajo, que serían captadas por los macrófagos alveolares y transportadas hacia la sangre y tejidos.

Material y métodos: Revisión bibliográfica.

Resultados: Existen datos que sugieren que es posible dicho origen profesional.

Med Segur Trab (Internet) 2010; 56 (219): 165-185

Palabras clave: Hemocromatosis. Profesional. Inhalación. Partículas. Hierro.

Abstract

Introduction: We present two cases of welders with a hemochromatosis disease for which no specific etiology has been found.

Studies of genetics for inherited hemochromatosis were negative. Neither external or transfusional supplies of iron, nor others hemochromatosis related diseases were found, except for alcoholism, without any hepatic disease, in one of the subjects.

Objectives: To study and to discuss a possible occupational origin of the disease, which could possibly be caused at the wokplace by the chronic inhalation of iron particles, taken in by the alveolars macrophages and then transferred to the blood and organs.

Material and methods: Bibliographic review.

Results: After the bibliographic review, some data were found suggesting a possible occupational origin.

Med Segur Trab (Internet) 2010; 56 (219): 165-185

Keywords: Hemochromatosis. Occupational. Inhalation. Particles. Iron.

INTRODUCCIÓN

En 1865 Trousseau hizo la primera descripción de un caso de hemocromatosis (cirrosis, depósito de hierro en los tejidos,...).

En 1889, Von Recklinghausen, pensando que la enfermedad era un trastorno sanguíneo que producía un aumento de la pigmentación cutánea, estableció el término de hemo-cromatosis.

En 1935, Sheldon observó que era un error hereditario del metabolismo del hierro y que todas sus manifestaciones anatomopatológicas se debían a un aumento del depósito de hierro en los órganos afectados.

En 1976, Simon y cols., demostraron que el gen de la hemocromatosis hereditaria se encontraba en la región HLA del brazo corto del cromosoma 6.

En 1996, Feder y cols., identifican el gen denominado HFE.

Posteriormente, ha continuado el estudio de la hemocromatosis hereditaria, para identificar los diversos genes y proteínas implicadas en el metabolismo del hierro.

También existen casos adquiridos por diversas causas.

Algunos sinónimos empleados han sido los de diabetes bronceada y cirrosis pigmentaria.

En resumen, se trata de una enfermedad provocada por una **intoxicación crónica por hierro, por causas tanto genéticas como adquiridas**, en la que aún permanecen varios campos oscuros.

En este trabajo proponemos, en base a casos de hemocromatosis sin base genética y asociada a una actividad laboral de soldadura, la hipótesis de que exista una relación de causalidad entre la actividad profesional y la enfermedad mencionada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha efectuado una revisión bibliográfica de los datos científicos relacionados más relevantes.

Se aportan dos casos clínicos tomados de un Servicio de Digestivo de un Hospital del Servicio Público de Salud y de la actividad en la Inspección Médica del Servicio Público de Salud y del Instituto Nacional de la Seguridad Social, en relación con la situación de incapacidad temporal y la determinación de la contingencia causante de las incapacidades de dichos casos.

Se incluye la vigente legislación de lo que es un accidente de trabajo y una enfermedad profesional.

Revisión bibliográfica

Concepto de hemocromatosis

El término hemocromatosis, en un sentido amplio, se refiere a un grupo de patologías relacionadas con el **depósito lesivo de un exceso de hierro**, que afecta progresivamente a multitud de órganos, tales como hígado, corazón y páncreas, entre otros.

De acuerdo con el consenso EASL¹, la hemocromatosis es una enfermedad hereditaria que resulta de un error innato del metabolismo del hierro, el cual conduce progresivamente a una sobrecarga lesiva de hierro en las células del parénquima del hígado, páncreas y corazón, entre otros órganos.

Además de las formas hereditarias, existen otras adquiridas por transfusiones frecuentes, enfermedades del hígado, aumento de la absorción intestinal de hierro y otras más de causa desconocida.

Se habla, de “**hemocromatosis**”, en sentido estricto, para referirse a la forma genética, primaria o hereditaria que se corresponde anatomopatológicamente a un depósito intenso de hierro y lesión tisular -fibrosis- hepática y se utiliza la expresión “**sobrecarga de hierro**” en un doble sentido, tanto para la forma adquirida o secundaria como para la situación anatomopatológica y clínica previa a la hemocromatosis, en la que existen depósitos de hierro pero sin fibrosis hepática, con aumentos de la ferritina y de la saturación de transferrina.

El depósito de hierro teñible en tejidos sin fibrosis, que corresponde a restos de proteínas —ferritina— y hierro, se denomina hemosiderina.

Se consideran los siguientes estadios:

1. Mínima, 1,5 gramos de hierro total en el cuerpo, o más de 30 micromoles de hierro por cada gramo de tejido hepático seco.
2. Moderada, entre 2 y 5 gramos de hierro total, con una concentración de hierro hepático mayor de 100 micromoles/gramo hepático y una ferritina sérica alrededor de 500 microgramos/litro.
3. Severa, entre 5 y 10 gramos de hierro total, más de 200 micromoles/gramo hepático, ferritina sérica entre 500 y 1000 microgramos/litro.

La lesión tisular sucede con cifras entre 5-10 gramos de hierro total en el organismo.

Es una enfermedad progresiva, en sus estadios más avanzados, las funciones y estructuras de los órganos afectados están alteradas.

Por ello es importante el diagnóstico precoz ya que si se diagnostica pronto y se trata, los pacientes pueden alcanzar una esperanza de vida normal.

Si no se trata, produce mortalidad precoz por cirrosis, hepatocarcinoma, fallo cardiaco.

Existen revisiones generales recientes^{2,3}.

En resumen, la hemocromatosis se podría considerar como una forma de intoxicación crónica por hierro, en la que falta por conocer parte de su etiología, patogenia y las razones de su diferente evolución.

Etiología de la hemocromatosis

Los mecanismos a través de los cuales se produciría la sobrecarga de hierro se exponen en la tabla I, con dos grandes grupos:

Uno en el que el exceso de hierro puede deberse a enfermedades genéticas que aumentan la absorción del hierro de la dieta (**hemocromatosis hereditaria, genética o primaria**, en adelante HH) y otro en que existe sobrecarga de hierro bien por aumento del aporte (anemias que reciben transfusiones repetidas) bien por enfermedades hepáticas (¿liberación de depósitos?) o por otros mecanismos (**hemocromatosis adquirida o secundaria**, en adelante HS).

La HH abarca varios trastornos hereditarios de la homeostasis del hierro que se caracterizan por un aumento de la absorción intestinal del metal, que acaba depositándose en los tejidos.

Hay, al menos, cinco tipos (HFE, HJV, HAMP, TfR2, SLC40A1).

La forma más frecuente es, con mucho, la relacionada con el gen HFE del cromosoma 6 y dentro de ella la más común es la mutación C282Y. Rara vez sucede la mutación H63D y algunos casos tienen ambas mutaciones (C282Y/H63D).

También existen otras formas hereditarias no debidas a mutaciones del gen HFE.

El **gen HFE** codifica la síntesis de la **proteína HFE**, que está relacionada con el metabolismo del hierro, a través del receptor de transferrina 1 (TfR2) y su mutación conduce a un aumento de la absorción de hierro, aunque se desconoce el mecanismo exacto.

La mutación HFE/C282Y tiene un comportamiento de herencia autosómica recesiva, de penetrancia y expresión variable por factores no bien conocidos⁴. Suele identificarse en los adultos con ascendencia en el norte de Europa, afectando a varones de más de 50 años y a jóvenes. Estos datos deberían relativizarse dado que en las mujeres puede existir un infradiagnóstico debido a sus pérdidas de hierro fisiológicas que evitarían la manifestación de la enfermedad.

Otras formas hereditarias, no relacionadas con el gen HFE, incluyen la hemocromatosis juvenil, en la que se ha demostrado que existen mutaciones de dos genes distintos, siendo la más frecuente la que afecta al gen HJV del cromosoma 1q, que codifica una proteína llamada hemojuvelina, de función aun desconocida.

Otras formas son secundarias a mutaciones de la hepcidina (péptido hepático que actúa inhibiendo la absorción del hierro), del receptor de transferrina 2 (TfR2), o de la ferroportina 1.

Las relacionadas con la mutación que afecta al receptor TfR2 producen una forma autosómica recesiva que se manifiesta clínicamente de forma parecida a la relacionada con HFE.

Una forma autosómica dominante rara se debe a mutaciones del gen de la ferroportina 1, en la que no se conoce cómo acaba produciendo sobrecarga de hierro.

Por último, existe otra forma denominada "africana", observada sobre todo en la zona subsahariana, de posible origen mixto no bien aclarado, en relación con alguna alteración genética y la ingesta de bebidas muy ricas en hierro debido a su método de elaboración (calderos metálicos).

Además de las hereditarias, existen causas adquiridas o secundarias de hemocromatosis, como aquellas situaciones que requieren transfusiones frecuentes^{1,5} y/o por aumento de absorción intestinal secundario para compensar situaciones de hematopoyesis ineficaz (en anemias crónicas tales como talasemia, anemia sideroblástica, anemia hemolítica crónica, anemia aplásica, deficiencia de piruvato-cinasa, anemia con respuesta a la piridoxina) y las asociadas a enfermedades hepáticas crónicas⁶.

En cuanto a las transfusiones hay que tener en cuenta que en una bolsa de sangre transfundida aproximadamente hay 0.2 gramos de hierro y dado que no existen mecanismos fisiológicos para su excreción, se va acumulando progresivamente. Al cabo de 10 transfusiones (20 bolsas) la carga de hierro se acercaría a los 4 gramos, próximo al umbral de la toxicidad.

En las hepatopatías crónicas (hepatitis B y C, alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, porfiria cutánea tarda, derivación porto-cava) se observa hemocromatosis, sin que se conozca el mecanismo de estos casos.

También se han descrito casos asociados a la práctica deportiva de alto nivel por la ingesta de suplementos de hierro y eritropoyetina⁷.

Existen **otros** casos, como los aportados en este trabajo y en la literatura, de **etiología desconocida**.

En un estudio de causas⁸, se describe alteración HFE en un 28% de los casos, VHC en un 22%, síndrome dismetabólico en un 15%, otras varias causas de menor frecuencia y un 9% de casos sin causa conocida.

Algunos trabajos ya han relacionado la sobrecarga sistémica de hierro con la actividad laboral de soldadura^{9, 10 y 11}.

Se ha descrito un síndrome de sobrecarga de hierro neonatal, que parece obedecer a una causa distinta a la de cualquiera de los cuadros antes mencionados.

Metabolismo del hierro

El hierro juega un **papel vital** en el crecimiento y supervivencia de los seres vivos, gracias a que con él se consigue una adecuada **oxigenación** tisular y porque forma parte del **metabolismo** celular.

El hierro está presente en la dieta tanto en forma de compuestos hemo (el de las proteínas como la hemoglobina y mioglobina) en alimentos de origen animal como vísceras, carnes, pescados, almejas y ostras; como en forma de hierro no hemínico (hierro en estado iónico bien oxidado o hierro férrico: Fe^{+++} , o bien reducido o ferroso: Fe^{++}) en los alimentos vegetales como legumbres, frutos secos, verduras verdes o cereales enriquecidos en hierro. La yema de huevo, aunque es un alimento de origen animal, contiene hierro no hemo.

El hierro elemental es químicamente insoluble en agua y soluble en ácido.

El hierro ingerido es liberado del alimento en el estómago por la digestión, pasando al intestino donde es absorbido (fundamentalmente en el duodeno). Se desconoce el transportador que interviene en la captación del hemo. Por el contrario, sí que es conocido el mecanismo de captación del hierro iónico a través del **enterocito** por el transportador 1 de los metales divalentes, pero antes de ello debe reducirse de la forma férrica a la ferrosa mediante la férrico-reductasa.

Factores relacionados con la dieta, como la cantidad de hierro en la misma o ciertas sustancias (azúcares, aminoácidos y ácidos ascórbico, cítrico o clorhídrico) favorecen la absorción y al contrario otras (fosfatos, carbonatos, oxalatos, bicarbonatos, los componentes del té y la fibra) disminuyen la absorción.

También factores del individuo, como el tamaño del depósito de hierro (principal mecanismo de control), la eritropoyesis en la médula ósea, el número de receptores en mucosa intestinal y la concentración de transferrina en la mucosa o la motilidad y el estado anatómico-funcional de la mucosa intestinal, influyen en la absorción.

Una vez captado el hierro, se almacena en forma de ferritina en el enterocito y/o se transfiere a través de la membrana hacia el plasma a través de la circulación portal. Este último proceso mediante el transportador ferroportina 1, para lo que requiere de nuevo ser oxidado a su estado férrico por la molécula hephaestina.

El hierro es transportado en sangre unido a proteínas específicas: **transferrina** y lactoferrina. La transferrina es una proteína transportadora específica del hierro en el plasma, que se sintetiza en las células retículo-endoteliales, preferentemente en el hígado. La lactoferrina es también una proteína perteneciente a la familia de las transferrinas, que muestra gran afinidad por el hierro, presente en la leche y otros fluidos corporales, como la sangre y mucosas, como lágrimas, saliva, o secreciones bronquiales, sintetizada por los neutrófilos de la sangre y por otros tipos de células.

El hierro que excede la necesidad funcional inmediata se almacena en los tejidos en forma de ferritina. También se ha encontrado ferritina circulante en plasma humano, cuyo origen y función está en discusión.

La **ferritina** es una proteína especializada en el almacenamiento de hierro. Se sintetiza en los polirribosomas, fundamentalmente del hígado, bazo, médula ósea, y músculo esquelético, aunque también existe en otros tejidos y en casi todas las células del organismo.

La molécula libre de hierro se denomina apoferritina, cuya síntesis es estimulada específicamente por la entrada de hierro en los tejidos. La ferritina cuando es metabolizada, se desintegra, convirtiéndose en hemosiderina e hierro.

El hierro, una vez absorbido, va a ser utilizado en diferentes procesos bioquímicos de la célula, fundamentalmente en la eritropoyesis-hemoglobina, síntesis de mioglobina y otros procesos, almacenándose el excedente no necesario, en forma de ferritina, en los **macrófagos** del sistema reticuloendotelial (hígado —cél. de Kupffer—, bazo, etc.).

Dicho lo cual, se deduce que se conoce en parte como se incorpora el hierro mediante la absorción intestinal, pero no se conoce la existencia de mecanismos específicos de excreción, eliminándose por el recambio de células epiteliales del intestino, piel, sudor, orina, bilis y sangrado menstrual¹².

Fisiopatología del hierro

Como se ha dicho, el hierro es un elemento indispensable para la vida, porque participa en numerosas reacciones químicas, debido a su capacidad para adquirir y ceder electrones.

Esta gran facilidad para **tomar y ceder electrones**, es decir, para reaccionar y combinarse con otras sustancias, es lo que le hace **tan imprescindible como potencialmente tóxico** (si circula en forma libre), pues un tóxico, en definitiva, es una sustancia que puede combinarse con otras, modificándolas y por tanto modificando su función.

Por lo tanto, el organismo necesita una regulación, neutralización y transporte muy preciso y eficaz para este elemento.

El hierro contiene electrones desapareados, por ello es tan reactivo y puede ser considerado como un radical o como un productor de **radicales libres** de oxígeno a través de la **reacción de Fenton**, lo que produce $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH^-$ ¹³ cuyos efectos son:

- Peroxidación de los lípidos de las membranas celulares y de las organelas intracelulares, con lesión de dichas estructuras.
- Oxidación de las proteínas con alteraciones estructurales y funcionales.
- Lesiones en el ADN, produciendo fragmentaciones del mismo, lo que puede implicar envejecimiento celular y cáncer.

A pesar de la regulación de la absorción, existen casos de intoxicación aguda por ingestión de fármacos con hierro que pueden ser mortales, especialmente en niños, que ingieren diversos fármacos que contienen hierro. De hecho, se han registrado hasta 5000 casos de intoxicación anual por ingestión de tabletas de hierro en los Estados Unidos¹⁴, con 11 fallecimientos en 1991.

Con dosis entre 20 y 40 mg/kg de peso se inicia un cuadro de toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea que puede ser sanguinolenta, cuya gravedad va aumentando (por hepatotoxicidad) con la dosis, pudiendo ser mortal por encima de los 60 mg/kg, lo que origina un cuadro de shock y acidosis severa. En algunos casos se pueden producir secuelas como cirrosis hepática.

En la hemocromatosis la principal alteración anatomopatológica es la **fibrosis** acompañada de grandes depósitos de hierro en el hígado (gránulos azulados en la tinción de azul de Prusia de Perls), lo que puede conducir a la cirrosis posteriormente. Cuando se observan pequeños depósitos de hierro teñible y fibrosis leve o ausente, en las muestras hepáticas, se habla más bien de siderosis.

Tanto si la hemocromatosis es de causa primaria como secundaria, las alteraciones anatomopatológicas son similares, pero con más cirrosis y con más depósitos de hierro en el sistema retículo-endotelial en la secundaria.

Los depósitos de hierro se encuentran tanto en el parénquima hepático como en las células de Kupffer (macrófagos hepáticos), así como en los tabiques y espacio periportal.

Cuando la enfermedad primaria es una lesión hepática, como en la cirrosis alcohólica, los depósitos de hierro suelen ser menores, los propios de una siderosis.

Se considera que la hemosiderina corresponde a acúmulos de partículas de ferritina, que se encuentra fundamentalmente en el sistema retículo-endotelial, siendo su significado funcional tanto un depósito de hierro como el proceso de reabsorción de una hemorragia en un tejido.

Es de observar que, en resumen, el aumento de hierro corporal produce lesión hepática y la lesión hepática produce aumento del hierro corporal.

Clinica de la hemocromatosis

El curso de la enfermedad es **progresivo y variable**. En el contexto actual, pocos pacientes desarrollan la enfermedad completa, debido al diagnóstico y tratamiento precoz.

El proceso completo tiene varias fases. Suele comenzar con intensa **astenia, somnolencia y artralgias**, simulando en ocasiones un síndrome pseudofibromiálgico, incluso cuando todavía no se han detectado importantes depósitos en los tejidos. Estos síntomas iniciales suelen persistir durante toda la enfermedad.

Posteriormente pueden aparecer otros síntomas, como **dolor abdominal**, pérdida de la libido o de la potencia en varones, **pigmentación cutánea** y **artropatías**.

En las fases finales de la enfermedad se van a afectar hígado, páncreas y corazón, desarrollándose **cirrosis, diabetes y fallo cardiaco**. La cirrosis puede acompañarse de hepatocarcinoma.

Lo habitual es la afectación hepática que cursa con astenia, alteraciones de la coagulación de la sangre, ictericia, ascitis y edemas, pudiendo aparecer en casos graves hemorragias digestivas, vértigo y diferentes alteraciones del nivel de conciencia.

En la hemocromatosis adquirida y la hereditaria-juvenil se encuentra más frecuentemente la afectación cardiaca, desde arritmias auriculares y ventriculares, miocardiopatía, hasta insuficiencia cardiaca congestiva, que no mejora con el tratamiento.

La aparición de la diabetes mellitus es consecuencia de la afectación pancreática, que no llega a desaparecer con el tratamiento, aunque sí mejora su control.

La afectación articular (condrocalcinosis, osteopenia, quistes subcondrales) es más frecuente en las pequeñas articulaciones de la mano, sobre todo en la 2.^a y 3.^a metacarpofalángica, aunque puede localizarse en otras articulaciones. Una vez desarrollada la lesión articular tampoco mejora con el tratamiento.

La afectación de la hipófisis y testicular es la causa de la desaparición de la menstruación en las mujeres o la pérdida de la libido y la impotencia en varones. Se puede observar hipotiroidismo.

La pigmentación cutánea, que se observa en ocasiones, puede ser grisácea o bronceada y se debe tanto al depósito de hierro en la epidermis como al aumento de la melanina.

Se ha podido observar un aumento de la frecuencia de algunas infecciones (*Listeria* y *Yersinias*)¹².

Diagnóstico de la hemocromatosis

Debe sospecharse la enfermedad ante todo paciente con **elevación de enzimas hepáticos** y resultados anormales en el estudio del metabolismo del hierro (**niveles de hierro y de ferritina séricos e índice de saturación de la transferrina**). Si estos resultados hacen surgir la sospecha, debe completarse con el **estudio de las posibles mutaciones**.

Los pacientes con sobrecarga bioquímica de hierro son aquellos en los que existiría: elevación del **índice de saturación de la transferrina** por encima del 45-50% (**normal entre 20-45%**) y/o de los niveles de **ferritina sérica** entre 300-500 ng/mL (**normal 15-150 ng/mL o µg/L o en mujeres y 20-200 ng/mL en hombres**) y/o del hierro sérico por encima de 150 µg/dL (normal de 60-180 µg/dL o de 11-32 mmoles/L).

Aunque, en la práctica, el aumento de ferritina sanguínea (>300 en el hombre y >200 en la mujer) en el contexto de sospecha de sobrecarga de hierro o en un programa de screening es el punto de partida inicial para el diagnóstico, conviene tener en cuenta las siguientes situaciones³ en las que se encuentran elevaciones de la ferritina no ligadas a sobrecarga de hierro:

- El laboratorio y sus valores propios de referencia.
- La ingesta de alcohol que aumenta los niveles y se normaliza unos tres meses después de la abstinencia.
- El síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, hiperuricemia).
- Procesos inflamatorios.
- Algunas neoplasias.
- Hepatitis aguda o crónica, en las que la necrosis de la célula libera ferritina intracelular hacia la sangre (lo que se acompaña de elevación importante de transaminasas).
- Tres raras enfermedades, en las que no hay sobrecarga de hierro pero sí aumento de ferritina sanguínea: el síndrome hiperferritinemia o catarata familiar, la enfermedad de Gaucher y el síndrome de activación de macrófagos (con cifras de ferritina por encima de 10.000), que aparece asociado a enfermedades infecciosas (EBV), a situaciones inflamatorias (S. Still) o a otras enfermedades hematológicas.

El aumento del índice de saturación de la transferrina (>45% en mujeres premenopáusicas y >50% en hombres y mujeres postmenopáusicas) al menos en dos ocasiones es sugestivo de la enfermedad. Se considera la prueba más sensible y específica, ya que la determinación del hierro sérico está sujeta a variaciones diurnas, mostrando valores elevados transitorios después de las comidas, y la ferritina sérica puede ser normal en personas jóvenes con la enfermedad o encontrarse elevada en personas no afectadas debido a diversas razones ya referidas.

Aunque se considera el aumento de ferritina sanguínea y de la saturación de transferrina como indicadores de una sobrecarga de hierro, ellos no son más que unos marcadores sanguíneos indirectos que no informan de cómo está el nivel de los depósitos intracelulares del hierro, ni de la cantidad de hierro libre que es el principal agente causante de la enfermedad, lo que podría explicar la discordancia entre los marcadores de hierro y los hallazgos patológicos en los estudios epidemiológicos¹⁵.

Si un paciente tiene sobrecarga bioquímica de hierro y además tiene las mutaciones descritas, puede ser directamente diagnosticado de HH, si bien conviene tener también en cuenta que existen personas con HH sin presentar elevación del índice de saturación de la transferrina o sin mutaciones del gen HFE.

Otro de los estudios diagnósticos es la **biopsia hepática**, que sirve para la confirmación y estadiaje de la enfermedad.

Esta biopsia, dado que es invasiva, conlleva morbilidad y sólo es positiva en estadios avanzados de la enfermedad, se utiliza cada vez menos. Por ello, la única razón para efectuarla es la valoración de la lesión hepática.

No obstante, si el paciente es homocigoto o un heterocigoto compuesto y muestra una concentración de ferritina sérica inferior a 1.000 ng/mL, concentraciones de enzimas hepáticas normales y ausencia de hepatomegalia, no es necesaria la biopsia hepática.

Sin embargo, si la concentración sérica de ferritina es superior a 1.000 ng/mL, las enzimas hepáticas están elevadas o presenta hepatomegalia, la biopsia hepática estaría indicada.

Se utiliza la técnica de azul de Prusia de Perls para valorar los depósitos de hierro. Según esta técnica existen 4 grados, siendo la diferencia entre ellos cuantitativa.

Además, la biopsia permite la **medición bioquímica del hierro hepático**. Se utiliza el concepto de concentración de hierro hepático en peso seco, siendo el valor normal <1.500 µg de hierro por cada gramo de tejido hepático seco, pudiéndose encontrar en el caso de la hemocromatosis valores superiores a 10.000 µg/g o incluso por encima de 30.000 µg/g.

También se puede usar el **Índice de Hierro Hepático (IHH)** (Consenso EASL), que resulta de dividir la concentración de hierro en peso hepático seco (micromoles de Fe por cada gramo de peso de hígado seco) por la edad, lo que sirve para diferenciar la hemocromatosis hereditaria de las formas secundarias, especialmente de las derivadas del abuso de alcohol, siendo un IHH >1,9 indicativo de hemocromatosis hereditaria.

Para la cuantificación de la concentración hepática de hierro sin necesidad de efectuar una biopsia hepática se han propuesto **estudios de imagen** como la **resonancia magnética** y la prueba de **susceptometría magnética**.

En cuanto a la Resonancia Magnética, al tratarse de un método no invasivo, puede repetirse cuantas veces sea necesario. En las imágenes de órganos con depósito de hierro se observa una reducción de su intensidad (aparecen más oscuros).

La Susceptometría Magnética (SQUID), es otro método no invasivo de reciente introducción, al alcance de muy pocos centros por el alto coste del mismo, que se considera de gran fiabilidad y precisión para la cuantificación del hierro corporal¹².

Una vez descartada la causa genética de la enfermedad el siguiente paso es estudiar las posibles causas secundarias, siendo para ello fundamental el estudio de hepatopatías y enfermedades hematológicas (anemias como talasemia, falciforme, etc). Además habrá que tener en cuenta las otras causas como la excesiva ingesta alimentaria de hierro o suplementos deportivos.

Finalmente, hay que recordar la existencia de un porcentaje de casos sin causa aclarada.

Recientemente la francesa "Haute Autorité de Santé (HAS)"¹⁶ ha propuesto la siguiente escala para el manejo de la HH:

- Estadio 0 = Homocigotos C282Y sin alteraciones bioquímicas (saturación de transferrina o ferritina) ni síntomas clínicos.
- Estadio 1 = Homocigotos C282Y con aumento de la saturación de transferrina (>45%) pero con niveles séricos de ferritina normales y sin sintomatología clínica.
- Estadio 2 = Homocigotos C282Y con aumento de la saturación de transferrina y con elevación de la ferritina sérica (>300 µg/L en varones; > 200 µg/L en mujeres) pero sin síntomas.
- Estadio 3 = Homocigotos C282Y con aumento de la saturación de la transferrina, de la ferritina y con síntomas clínicos que afectan la calidad de vida (astenia, impotencia, artropatía, etc.).
- Estadio 4 = Homocigotos C282Y con aumento de la saturación de transferrina, ferritina sérica y síntomas clínicos que expresan afectación orgánica y que aumentan la mortalidad (cirrosis, hepatocarcinoma, diabetes insulino dependiente o miocardiopatía).

Tratamiento

Hay que recordar la importancia de conseguir un diagnóstico precoz para poder realizar un tratamiento antes de que se produzcan lesiones importantes irreversibles.

El tratamiento es diferente según la causa.

En las HH consiste en las **sangrías** terapéuticas sistemáticas. Si no pudieran llevarse a cabo o estuvieran contraindicados (por ej. en casos de anemia importante o insuficiencia

cardíaca) se utilizarán los **quelantes del hierro**. En las HS el tratamiento de elección es el uso de quelante, aunque en la práctica habitual también se realizan sangrías.

En los casos de intoxicación oral aguda por hierro se debe considerar el lavado gástrico (excepto en niños), lavado intestinal, administración precoz de jarabe de ipecacuana, hidratación, transfusiones, corrección de la acidosis, estabilización cardiovascular, y quelantes como la desferoxamina.

Sangrías: Extracción semanal (o quincenal) de 500 ml, que equivalen a 200-250 mg de hierro, controlando este proceso mediante el análisis de los valores de ferritina y hematocrito.

Se inician cuando la concentración de ferritina es $>300 \mu\text{g/L}$ en varones y $>200 \mu\text{g/L}$ en mujeres, y se mantienen hasta que la ferritina es $<50 \mu\text{g/L}$ y la saturación de transferrina es $<33\%$ y el hematocrito $<37\%$ durante más de 3 semanas.

Alcanzado el objetivo, se realizan análisis de control y sangrías, habitualmente cada 2-3 meses mientras sea necesario.

Se está discutiendo la posibilidad de que estos pacientes sean donantes de sangre, sobre todo por razones medico-legales, sin que exista un claro consenso aunque la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea sí lo admite.

Quelantes del hierro: Como ya se ha dicho, se usan en el tratamiento de la sobrecarga secundaria de hierro o cuando no es posible hacer sangrías.

Se utiliza habitualmente la **Desferoxamina** por vía intramuscular y subcutánea lenta. Debido a su farmacocinética, su administración y eliminación es muy lenta y requiere largas horas de tratamiento diario. Habitualmente se usa la vía subcutánea como infusión durante de 8-12 horas, entre 3 y 7 días a la semana. Debido a estos problemas de administración se está investigando un quelante de administración oral.

Sus efectos secundarios incluyen reacciones locales y dolor, reacciones alérgicas y alteraciones oculares o auditivas que pueden llegar a ser graves.

Existe un segundo quelante que es la **Deferiprona**, menos eficaz, aunque de más fácil administración, indicado en caso del fracaso del anterior o como tratamiento combinado. En algunos casos se ha producido leucopenia grave, por lo que se usa menos.

Recientemente se está empezando a utilizar un tercer quelante, el **Deferasirox**, que se administra por vía oral diariamente, estando en fases iniciales el estudio de sus efectos secundarios, por lo que debe usarse con precaución y seguimiento estricto.

En la cirrosis puede realizarse el **trasplante hepático**. Aunque la experiencia en el caso de la hemocromatosis es escasa, los datos parecen indicar una mayor tasa de mortalidad postrasplante por complicaciones infecciosas o cardíacas¹².

Inhalación de partículas, transporte y metabolización. Caso específico del hierro

La patogenicidad de la inhalación de las partículas contenidas en el aire depende de múltiples circunstancias, no todas bien conocidas.

En resumen, se sabe que la inhalación de partículas es tamaño-dependiente y que sólo las partículas más pequeñas, entre 1 y 5 micrómetros van a alcanzar el alveolo y que son éstas las potencialmente patógenas, quedando las partículas más grandes atrapadas en el conjunto de cilio-moco que existe en toda la vía aérea y que tiene un movimiento ascendente hacia fuera para expulsar todo lo que capta. También influye en la deposición de las mismas la densidad y la forma.

Una vez depositadas en el alveolo, van a ser capturadas por los **macrófagos alveolares** para extraerlas del alveolo, lo que se denomina aclaramiento alveolar.

El siguiente paso es la eliminación de las partículas contenidas en los macrófagos, lo que se hace mediante diversos mecanismos (**disolución, expulsión, transporte**).

Hay que considerar en la patogenia de la inhalación de partículas, además del tamaño, la solubilidad de las partículas, ya que los macrófagos alveolares van a iniciar sus funciones de limpieza y defensa fagocitándolas e intentado disolverlas.

No obstante determinadas partículas pueden pasar directamente al espacio intersticial y de ahí ser transportadas a los ganglios linfáticos hiliares¹⁷.

Naturalmente la solubilidad de las partículas depende de su composición química, y aquellas total o parcialmente insolubles se van a acumular en el interior de los macrófagos.

Si los macrófagos consiguen disolver las partículas, para lo que tienen un amplio conjunto de sistemas enzimáticos (entre otras, proteasas, elastasas, colagenasas, hidrolasas, fosfatasa, lipasas,...), el proceso se da por terminado, aunque este impresionante arsenal, completado con metabolitos tóxicos del oxígeno, del óxido nítrico y otras sustancias, pueden ser la causa de lesiones provocadas por la activación inadecuada de los macrófagos, lo que puede suceder en la inflamación crónica. Los macrófagos cargados de partículas sin disolver pueden morir y van a atraer a otros a por sus restos.

Otras circunstancias importantes para la solubilidad, son la forma y la superficie, de tal manera que la misma sustancia con diferente forma y superficie podría presentar diferentes respuestas a la fagocitosis e intentos de disolución¹⁸.

Se ha descrito, Corrin¹⁷, que los macrófagos cargados de partículas emigran desde el alveolo hacia el intersticio, inician una ascensión por el mismo (de ahí la denominación de "ascensor alveolar") y vuelven a la vía aérea, donde ya hay cilios y secreción de moco (lo que no hay en los alveolos) y allí vierten ese material que puede ser expectorado o dirigido a la vía digestiva, para su absorción o eliminación.

Bien sea por la cantidad/tiempo de exposición de partículas, bien por sus características, o por todo ello, los sistemas de limpieza pueden llegar a su límite, iniciándose entonces el depósito de sustancias no eliminadas en el tejido pulmonar, lo que se denomina **neumoconiosis (konis = polvo)**.

Obviamente, cualquier circunstancia o enfermedad asociada que afecte a estos sistemas tenderá a disminuir su eficacia aumentando las consecuencias, como sucede con el hábito tabáquico, otras patologías pulmonares asociadas, Moller¹⁹ y la inhalación simultánea de otras partículas, gases, etc.

Este depósito de partículas y los intentos de disolución, por características relacionadas con la composición, puede además provocar una respuesta de fibrosis del tejido (silicosis, asbestosis) o bien permanecer como depósito sin reacción fibrosa y eventualmente disminuir o desaparecer si cesa la exposición (siderosis, neumoconiosis simple de los trabajadores del carbón).

En los **soldadores**, caldereros y similares se pueden producir un conjunto variable de patologías, desde la simple siderosis (descrita en 1936) aproximadamente en el 7% de los soldadores, hasta neumoconiosis mixtas con fibrosis por inhalación de diferentes sustancias y gases, además de asma (incluido el síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas o RASD), fiebre inducida por metales, diversas posibilidades de intoxicaciones, posible bronquitis crónica irritativa y cáncer de pulmón (en relación con la inhalación de cromo), todo lo que de forma inespecífica se denomina "**pulmón de soldador**"¹⁷.

En estas profesiones, se ha encontrado un **aumento de ferritina** en los **lavados broncoalveolares**, lo que se entiende deriva de la **exposición profesional**⁹ y también se encuentran **aumentos** de hierro, manganeso, ferritina y transferrina **séricos**, todo ello asociado a los años de experiencia como soldador, Lu et al.²⁰.

Aunque se suele describir la siderosis como una forma de neumoconiosis más benigna y sin fibrosis, existen casos con fibrosis pulmonar masiva, Yokohama²¹.

Los estudios también señalan que no sólo el tejido pulmonar es la última estación de almacenamiento de partículas inhaladas, sino que el proceso puede extenderse más

allá²¹, y Borm²², alcanzando los nódulos linfáticos y produciendo elevaciones tanto de ferritina sérica como en el lavado broncoalveolar, Cebollero²³.

Se afirma¹⁷ que parte de ese material aparece en los ganglios linfáticos regionales, a donde llegaría transportado por los macrófagos (lo que se denomina transporte de partículas).

¿Podría pasar ese material desde los ganglios donde está depositado al sistema circulatorio y de allí a cualquier tejido? Lo veremos más adelante, ahora conviene recordar las dos conexiones que existen entre los ganglios linfáticos y el sistema circulatorio.

El sistema linfático es un subsistema vascular que conduce la linfa, sustancia parecida al plasma con la especificidad de no contener hematíes y de circular desde el intersticio de los tejidos hacia los ganglios, desde éstos hacia los vasos linfáticos, y desde éstos al sistema circulatorio general, a través del conducto torácico que termina en la vena subclavia izquierda.

Por otra parte, cada uno de los ganglios tiene su propia vascularización (arteriola/vénula/capilares) que lo irriga y drena como cualquier otro tejido, recibiendo los aportes generales y evacuando sus metabolitos y productos de desecho, por lo que existen **dos conexiones anatómo-fisiológicas desde los ganglios hacia la circulación general**.

Vista la conexión entre ambos sistemas vasculares, conviene repasar las funciones de las células que intervienen en este proceso, es decir, los macrófagos.

Los macrófagos son unas células multifuncionales y móviles, que derivan de un tipo de leucocito sanguíneo denominado monocito, localizados en diversos tejidos a los que emigran desde la sangre.

Entre otros, se localizan macrófagos en el hígado (células de Kupffer), bazo, pulmones (alveolares), hueso (osteoclastos), sistema nervioso (microglia), piel (células de Langerhans), tejido conectivo (histiocitos), sistema vascular (células espumosas), ganglios (células dendríticas o histiocitos sinusales), cavidades serosas, etc...

Su nombre significa "gran comedor", siendo una de sus muchas funciones la defensa y limpieza frente a agentes extraños y restos celulares, mediante el proceso denominado fagocitosis.

Además de lo anterior, realizan o participan en otras funciones como la hemostasia (elaboran factores de la coagulación), inflamación, reciclado de los hematíes envejecidos, reabsorción de las hemorragias en los tejidos, almacenamiento y liberación del hierro de los depósitos.

Hipótesis fisiopatológica de la hemocromatosis profesional

En cuanto al mecanismo concreto del transporte de hierro inhalado podrían existir varias posibilidades.

En primer lugar, cabe considerar el **paso directo de partículas al torrente sanguíneo** desde el pulmón, en segundo lugar, cabría que los **macrófagos cargados de partículas de hierro fueran los vehículos de transporte** y finalmente, puede que los macrófagos realizando una de sus funciones metabólicas **captan hierro de las partículas fagocitadas, lo almacenen en forma de ferritina y sea transportado como transferrina por el plasma** a los lugares de depósito habitual (hígado, etc.), donde el exceso acabaría provocando las lesiones encontradas, sin otra causa que lo explique, hasta ahora.

No sería extraño que, el mismo tipo de célula que puede reabsorber el hierro de un sangrado (en cualquier tejido), capturar los hematíes envejecidos de la sangre para su reciclado, almacenar el hierro en forma de depósito de ferritina en el hígado, devolver a la sangre el hierro que se necesite y fagocitar las partículas de hierro (o de cualquier otra naturaleza) que alcancen el alveolo pulmonar, pudiera también ser el vehículo de una enfermedad provocada por la excesiva inhalación de hierro y su posterior transporte y almacenamiento, ya que dicha célula dispone de los sistemas y funciones específicas para ello.

Este almacenamiento excesivo no tendría que implicar necesariamente el paso de partículas hacia la sangre (transporte de partículas), sino sólo la captura de átomos, en forma de ferritina, a partir de las partículas de hierro previamente fagocitadas.

Tampoco tendría que implicar necesariamente la previa existencia de siderosis pulmonar, ya que las neumoconiosis se producen, en última instancia, como resultado del fracaso de la limpieza alveolar de sustancias inútiles o peligrosas, pero, en el caso de la inhalación de hierro, las células implicadas en dicha limpieza disponen de un sistema fisiológico específico para recuperarlo, almacenarlo y “metabolizarlo” en forma de ferritina, mucho más allá de la simple acumulación de partículas, dada la específica importancia y utilidad que tiene el hierro para el metabolismo general.

Es por ello que ahora podemos presentar la hipótesis de que siendo **el macrófago** el mismo tipo de célula que almacena (en hígado y demás tejidos) y recicla el hierro (en cualquier tejido), **podría también “metabolizar” en forma de ferritina las partículas de hierro que hubiese captado en el alveolo y dirigirlas no sólo hacia el ascensor alveolar (eliminación) y hacia su almacenamiento en el tejido cercano (siderosis pulmonar) y en los ganglios regionales, sino también, tomando átomo a átomo de cada partícula inhalada (disolución) y vía transferrina sanguínea**, hacia los depósitos fisiológicos en hígado y demás células y de aquí la posible vía para generar una hemocromatosis secundaria, en los casos de excesiva inhalación de dicho elemento.

Los “motivos” de dicha actuación de los macrófagos alveolares, podrían ser:

- a) La necesidad de limpiar el alveolo.
- b) La necesidad de neutralizar el potencial tóxico del hierro.
- c) La condición de elemento valioso del hierro.
- d) La existencia de un procedimiento metabólico específico para el hierro.
- e) La inexistencia de un mecanismo de control de la absorción similar al existente a nivel de la mucosa intestinal.

Incluso, se podría teorizar que la habitual benignidad de la evolución de la siderosis pulmonar y su posibilidad de revertir si cesa la exposición pudiera ser, entre otras causas, debida al aclaramiento progresivo de dicho material por las células que disponen de un metabolismo y una función específica para ello.

Esta hipótesis se apoya, entre otros, en los estudios de Wesselius, 1996²⁴; Yoshii, 2002⁹; Nemmar, 2002²⁵; Doherty, 2004¹⁰; Turi, 2004²⁶; Ghio, 2006²⁷; Patel, 2009¹¹.

Descripción de dos casos

— PRIMER CASO:

Se trata de un varón de 38 años, sin antecedentes familiares de hepatopatía. Como antecedentes personales figura la amputación traumática de la primera falange del dedo índice de la mano izquierda; no presenta otros antecedentes médico-quirúrgicos, no es fumador ni tiene hábito enólico. No refiere ingesta de medicamentos, ni productos de herboristerías. Su profesión es Soldador desde los 20 años y a veces no se protege con mascarilla.

Acude a la consulta del S. Digestivo en junio del 2005, remitido por aumento importante de ferritina (2.500 ng/mL) con índice de saturación de la transferrina de 45%.

Asintomático desde el punto de vista digestivo.

La analítica de perfil hepático, hemograma con fórmula leucocitaria, coagulación, AMA, ASMA, LKM, ANA, ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina, TSH, anticuerpos antitransglutaminasa, VHC, VHB, proteinograma, inmunoglobulinas, todo es normal. El estudio genético de las mutaciones C282Y, H63D, S65C resulta negativo.

La RNM hepática presenta una sobrecarga férrica moderada (estimación aproximada de 79 micromoles/g), no pudiéndose descartar hemocromatosis.

Se realiza biopsia hepática dirigida por ecografía, con el siguiente resultado anatomopatológico: el hepatocito está conservado, no existe fibrosis, se visualiza mayor acúmulo de hierro fuera del hepatocito y el Índice Hepático de Hierro es menor de 1.5, lo que descarta la hemocromatosis primaria.

Se inicia inmediatamente tratamiento con sangrías 450 cc/mensuales, que luego pasan a ser trimestrales, con evolución favorable, por lo se suspendió este tratamiento hace dos años. Sigue desde entonces controles semestrales y en la última revisión efectuada en diciembre/2008 la ferritina es de 50 y el índice de saturación de 30.

— SEGUNDO CASO:

Se trata de un varón de 52 años, sin antecedentes familiares de hepatopatía. Como antecedentes personales: EPOC grado IV tipo enfisematoso conocida desde el 2001, con disnea basal grado II/IV y últimas Pruebas de Función Respiratoria (19/02/09) con FVC 56,4%, FEV1 23,5%, Tiff 31%. Exfumador desde febrero/08 de 20 cigarrillos/día Alopecia areata. Intervenido de quiste braquial, cataratas (noviembre/2008), ulcus duodenal perforado (1997). No alergias conocidas. Etilismo de al menos 90 g. de etanol/día desde la juventud. En tratamiento habitual con salmeterol+fluticasona, bromuro de tiotropio y terbutalina, y prednisona ocasional. De profesión soldador desde 1976.

Remitido a consultas externas del S. Digestivo el 1/07/2008 por índice de saturación de 35,8% y ferritina de 4.532 ng/ml.

A la exploración destaca el tinte moreno de piel.

Resto de la analítica: GOT 56, GGT 115, y glucosa, urato, colesterol, creatinina, bilirrubina, FA, y proteínas totales normales, hemograma con formula normal excepto VCM 105. Resto de estudio etiológico para hepatopatía negativo. El estudio genético de la hemocromatosis primaria resulta negativo.

Se realiza RNM hepática: no hay datos de cirrosis. Se realiza una estimación de sobrecarga férrica hepática de aproximadamente 258 micromoles/g, en relación con sobrecarga importante muy sugestiva de hemocromatosis.

Se aconseja completar el estudio con biopsia hepática, que el paciente no acepta.

Se indica sangrías de 450 cc/15 días al inicio, con buena tolerancia, continuando de forma trimestral, aun en el momento actual.

La ultima analítica (24/04/2009) es: índice de saturación 71.2, ferritina 2.657, GPT 49. Glucosa, urato, colesterol, creatinina, bilirrubina, calcio, GOT, GGT, FA, albúmina, iones, hemograma y coagulación sin alteraciones.

Por el conjunto de sus patologías, fue calificado afecto de Incapacidad Permanente Absoluta con fecha 22/12/2008, habiendo permanecido 9 meses en Incapacidad Temporal.

Valoración de la contingencia laboral

Según el Real Decreto Legislativo 1/1994, de 20 de junio ⁽²⁸⁾, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social, en su artículo 115, que establece el **concepto de accidente de trabajo**:

- “1. Se entiende por accidente de trabajo toda lesión corporal que el trabajador sufra con ocasión o por consecuencia del trabajo que ejecute por cuenta ajena.
2. Tendrán la consideración de accidentes de trabajo:
.....
- e) Las enfermedades, no incluidas en el **artículo siguiente**, que contraiga el trabajador con motivo de la realización de su trabajo, siempre que se pruebe que la enfermedad tuvo por causa exclusiva la ejecución del mismo.

- f) Las enfermedades o defectos, padecidos con anterioridad por el trabajador, que se agraven como consecuencia de la lesión constitutiva del accidente.”

En el Artículo 116, del mismo Real Decreto Legislativo, que expone el **concepto de enfermedad profesional**, se recoge:

“Se entenderá por enfermedad profesional la contraída a consecuencia del trabajo ejecutado por cuenta ajena en las actividades que se especifiquen en el cuadro que se apruebe por las disposiciones de aplicación y desarrollo de esta Ley, y que esté provocada por la acción de los elementos o sustancias que en dicho cuadro se indiquen para cada enfermedad profesional.

En tales disposiciones se establecerá el procedimiento que haya de observarse para la inclusión en dicho cuadro de nuevas enfermedades profesionales que se estime deban ser incorporadas al mismo...”

Este tema está reglamentado en el Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre²⁹, por el que se aprueba el **cuadro de enfermedades profesionales** en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro.

Dicho cuadro, recogido en su Anexo 1, reconoce como enfermedades profesionales las relacionadas con la exposición a los agentes mencionados, lo que se podría producir en actividades tales como soldadura, pulido de metales, calderería, etc... e incluye:

“**GRUPO 4. Enfermedades profesionales causadas por inhalación de sustancias y agentes no comprendidas en otros apartados**

AGENTE E. Metales sintetizados, compuestos de carburos metálicos de alto punto de fusión y metales de ligazón de bajo punto de fusión.

Subagente 01. Neumoconiosis por metal duro o acero de Widia.

*Ssubagente 02. Siderosis, en actividades de trabajos en los que exista la posibilidad de inhalación de metales sintetizados, compuestos de carburos metálicos de alto punto de fusión y metales de ligazón de bajo punto de fusión (Los carburos metálicos más utilizados son los de titanio, vanadio, cromo, molibdeno, tungsteno y wolframio; como metales de ligazón se utilizan **hierro**, níquel y cobalto), y trabajos de mezclado, tamizado, moldeado y rectificado de carburos de tungsteno, titanio, tantalio, vanadio y molibdeno aglutinados con cobalto, hierro y níquel.”*

También el *AGENTE I. “Sustancias de bajo peso molecular (**metales** y sus sales, polvos de maderas, productos farmacéuticos, sustancias químico plásticas, aditivos, etc.), Subagente 01 – Rinoconjuntivitis, 02 - urticaria, angiedema, 03 – asma, 04 - Alveolitis alérgica extrínseca (o neumonitis de hipersensibilidad), 05 - Síndrome de disfunción de la vía reactiva, 06 - Fibrosis intersticial difusa, 07 Fiebre de los metales y de otras sustancias de bajo peso molecular, y 08 - Neumopatía intersticial difusa.”*

En el anexo 2, que recoge la lista complementaria de enfermedades cuyo origen profesional se sospecha y cuya inclusión en el cuadro de enfermedades profesionales podría contemplarse en el futuro, no queda incluida ninguna enfermedad relacionada con el tema en discusión.

Y por último, señalar que en el Artículo 117 del Texto Refundido de la Ley de la Seguridad Social, se establece el concepto de accidente no laboral y enfermedad común, que se definen como:

- “1. Se considerará accidente no laboral el que, conforme a lo establecido en el artículo 115, no tenga el carácter de accidente de trabajo.
2. Se considerará que constituyen enfermedad común las alteraciones de la salud que no tengan la condición de accidentes de trabajo ni de enfermedades profesionales, conforme a lo dispuesto, respectivamente, en los apartados 2.e, f y g del artículo 115 y en el artículo 116”.

Por tanto, dada la profesión en la que puede existir una posible exposición de inhalación de metales, entre los que se incluye el hierro, la ausencia de otra causa conocida, la plausible patogenia y considerando lo reglamentado (*) en la normativa, **no parece factible la calificación de la hemocromatosis como enfermedad profesional al no venir recogida como tal**, pero sí podría considerarse, hoy en día, la declaración como accidente de trabajo.

(*) Como se ha señalado, en la Ley, son enfermedades profesionales “*las que se contraigan... en las actividades que se especifiquen...*”, por ello, más que hablar de una lista de enfermedades profesionales, sensu stricto, cabría hablar de una lista de actividades con riesgo de tales, pero dado que en el desarrollo reglamentario de la ley (ver anexos, R.D. 1299/2006, de 10 de noviembre) se recoge un listado de patologías, en la práctica son enfermedades profesionales las que figuran en la lista.

Valoración de la incapacidad temporal y permanente

En sus fases iniciales serán susceptibles de incapacidad temporal aquellos trabajadores aquejados del síndrome pseudofibromiálgico y con la evolución de la enfermedad serán las complicaciones hepáticas, cardíacas, diabéticas y artríticas las determinantes del tipo de incapacidad.

Asimismo, debido a la interrupción que puede causar en la jornada laboral la aplicación de los tratamientos (sangrías y quelantes), también podrá ser subsidiario de incapacidad temporal el trabajador sometido al mismo, durante su aplicación.

RESULTADOS

- El hierro sin neutralizar se comporta como un radical agresivo que lesiona los tejidos donde se deposita¹³.
- La exposición laboral o profesional al polvo de hierro produce, por inhalación del mismo, una lesión pulmonar denominada **siderosis**, Travis et al.³⁰.
- Existe una vía anatómo-fisiológica de comunicación entre alveolos y ganglios pulmonares (la migración de los macrófagos alveolares cargados de partículas por el espacio intersticial y vasos linfáticos) y existen dos vías entre los ganglios y la circulación general (desde cada ganglio por su propia vascularización y desde cada ganglio por los vasos linfáticos al conducto torácico y desde este al sistema vascular (subclavia).
- Un estudio encontró pruebas de que el hierro en los pulmones era secuestrado en forma de ferritina²⁶.
- Un estudio experimental en humanos concluyó que las nanopartículas inhaladas de carbón marcadas con tecnecio radiactivo pasaban rápidamente a la sangre y al hígado²⁵.
- Existen evidencias experimentales de paso de partículas de hierro en humanos²⁰.
- Un estudio experimental animal con inhalación de nanopartículas de carbón, encontró resultados de acumulación en hígado, aunque se cuestiona si pudo haber ingesta simultánea por vía digestiva, Oberdorster³¹.
- Un estudio experimental animal ha concluido que la instilación traqueal de nanopartículas de Fe₂O₃ marcado con el isótopo Fe₅₉, provocaba la fagocitosis de las partículas por los macrófagos y posteriormente se distribuía por órganos ricos en macrófagos como hígado, bazo, riñón y testículo, Zhu³².
- Existe una vía metabólica para la captura y depósito del Fe en los macrófagos del alveolo y ganglio y desde estos a la circulación general como ferritina, Fasske^{33, 26 y 27}.
- No existe, de momento, una explicación alternativa para otras posibles causas⁸.

- Ya se ha relacionado la sobrecarga sistémica de hierro con la actividad laboral de soldadura^{10,11}.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Como se expone en los resultados existen casos de hemocromatosis o sobrecarga de hierro de causa desconocida y la exposición laboral al polvo con partículas de hierro produce siderosis pulmonar, por ello nos hemos planteado las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál será la causa de las hemocromatosis de origen desconocido? En el trabajo de Altés (8), se describe un 9% de casos sin causa conocida. ¿Serán alteraciones genéticas desconocidas, serán causas secundarias pendientes de estudio, puede haber una causa de origen laboral?
2. ¿De dónde procede el hierro que se acumula en estos casos? En nuestra hipótesis, para el caso de los soldadores y otras profesiones similares (por ejemplo, mecanizado, calderería) planteamos que pudiera ser hierro exógeno inhalado procedente del medio ambiente laboral.
3. ¿Puede pasar el hierro inhalado y depositado en el pulmón al torrente circulatorio? La actividad de los macrófagos alveolares y la existencia de una doble vía anatómico-fisiológica de comunicación entre los ganglios linfáticos pulmonares y la circulación sistémica así lo permitiría.
4. ¿Puede el polvo de hierro acumulado en el pulmón ser metabolizado por los macrófagos alveolares y almacenado en forma de ferritina?. Estas células, los macrófagos alveolares, entre cuyas funciones se incluyen la limpieza de las partículas que llegan al alveolo y su transporte hacia el intersticio, entre otros sistemas de aclaramiento alveolar, disponen de sistemas que podrían metabolizar las partículas de hierro y almacenarlas en forma de ferritina.
5. ¿Puede esta ferritina, cuyo hierro es de origen exógeno respiratorio, ser transportada por la circulación a los órganos diana?. Una vez que este hierro exógeno está almacenado en forma de ferritina seguiría la vía metabólica normal, de transporte de la transferrina y alcanzaría los tejidos de depósito final de hierro (hígado, entre otros) donde el exceso causaría la toxicidad.
6. En definitiva, ¿el hierro existente en el aire del ambiente laboral puede ser causa de sobrecarga de hierro y hemocromatosis? En respuesta a esta pregunta podrían considerarse los siguientes trabajos:

Corrin¹⁷ señala que determinadas partículas inhaladas pueden pasar directamente al espacio intersticial pulmonar y de ahí ser transportadas a los ganglios linfáticos hiliares.

Nemmar²⁵ añade que, en humanos, las nanopartículas inhaladas con carbón marcado con Tecnecio aparecen rápidamente en la sangre y en el hígado, aunque **Brown**³⁴ no encontró los mismos resultados.

Doherty¹⁰ ha expuesto la posibilidad de que la sobrecarga sistémica de hierro esté relacionada con la actividad laboral de soldadura: “...*the systemic iron overload described seems likely to be due to either occupational exposure, an uncharacterised genetic haemochromatosis, or a combination of both...*”.

De acuerdo con el trabajo de **Turi**²⁶, en los pulmones el hierro es secuestrado en forma inactiva de ferritina y puede ser eliminado o almacenado hacia el sistema retículo-endotelial.

Oberdorster³¹, realiza un estudio experimental animal con inhalación de nanopartículas de carbón, encontrando resultados de acumulación en hígado, aunque se cuestiona si pudo haber ingesta simultánea por vía digestiva.

Los estudios de **Borm**²² y de **Yokohama**²¹ señalan que no sólo el tejido pulmonar es la última estación de almacenamiento de partículas inhaladas, sino que el proceso puede

extenderse más allá, alcanzando los nódulos linfáticos y produciendo elevaciones de ferritina tanto en el lavado broncoalveolar como en la sangre.

En el estudio de **Yoshii**⁹, se encuentra un aumento de ferritina en los lavados alveolares, relacionándolo con la exposición profesional, y los estudios de **Lu**²⁰ encuentran aumentos de hierro, manganeso, ferritina y transferrina séricos, todo ello asociado a los años de experiencia como soldador.

Oberdorster³⁵, expone que el pequeño tamaño de las nanopartículas facilita la entrada en las células y su tránsito hacia la sangre y el sistema linfático. Continúa considerando que, aunque hay datos ambiguos sobre si pasan o no pasan las nanopartículas inhaladas hacia la sangre, tomando en consideración todas las evidencias de los estudios en animales y en humanos es probable que este camino también exista en los humanos.

Ghio²⁷ señala que el metal puede ser excretado por el sistema mucociliar o ser almacenado a largo plazo en el sistema retículo endotelial.

Patel¹¹ afirma que la soldadura con inhalación crónica de partículas de hierro puede ser una fuente infravalorada de sobrecarga sistémica de hierro.

Zhu³², en un estudio experimental animal, ha concluido que la instilación traqueal de nanopartículas de Fe_2O_3 marcado con isótopo Fe_{59} , provocaba la fagocitosis de las partículas del hierro marcado por los macrófagos y posteriormente se distribuía por órganos ricos en macrófagos como hígado, bazo, riñón y testículo.

Por todo lo anterior, una vez descartadas las causas genéticas y secundarias, podemos concluir como **hipótesis plausible el origen profesional para las hemocromatosis en los soldadores.**

Por ello, concluimos que estos casos **podrían ser calificados como derivados de accidente de trabajo.**

Si, tras los estudios oportunos, se admitiese esta hipótesis, sería recomendable incluirlo en el cuadro de enfermedades profesionales.

TABLAS

Tabla I. Mecanismos etiopatogénicos de la hemocromatosis

Primarias o Hereditarias por Aumento Absorción Fe	HFE relacionadas	C282Y homocigóticos C282Y/H63D heterocigóticos compuestos Otras mutaciones
	No HFE relacionadas	Forma adulta Forma juvenil
	Autosómica dominante	Isla Salomon
Secundarias o Adquiridas por Aumento aporte Fe y otros	Asociadas a anemias por eritropoyesis ineficaz (ej. Talasemia, anemia sideroblástica)	
	Asociadas a otras anemias hemolíticas	
	Asociadas a repetidas transfusiones (ej. Anemia aplásica)	
	Asociadas a enfermedad crónica del hígado	
	Asociadas a excesiva ingesta de hierro en la comida o en la bebida	
	Asociadas a Síndrome Metabólico	
	Aceruloplasminemia Atransferrinemia Sobrecarga neonatal de hierro	

Fuente: EASL, Journal of Hepatology, 2000. (1)

BIBLIOGRAFÍA

- Adams P., Brissot P., Powell L.W. International Consensus Conference on Haemochromatosis. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2000; 33: 485-504.
- Adams P.C., Barton J.C. Haemochromatosis. Lancet 2007; 370: 1855-60.
- Brissot P., Troadec M., Bardou-Jacquet E., Le Lan C., Jouanolle A., Deugnier Y., Loréal O. "Current approach to hemochromatosis". Blood Reviews 2008; 22: 195-210.
- Beutler E. "Iron Storage Disease: Facts, fictions and progress". Bloods cell, molecules and disease 2007; 39: 140-147.
- Edwards C.Q., Hemochromatosis. Wintrobe's Clinical Hematology. 11ª ed.; chapter 30. Lippincott, Williams, and Wilkins. Philadelphia. 2004.
- Vives Polo S. y Altes Hernández A. Manual para pacientes con Hemocromatosis. Asociación Española de Hemocromatosis AEHH. 2008. www.hemocromatosis.es (21/05/2009).
- Dine G., Van Lierde F., Rehn Y. "Hépatosidérose dysmétabolique iatrogène: à propos de trois observations concernant des sportifs de haut niveau". Science & Sports 1999; 14: 190-192.
- Altés, Remacha, Sureda, Martino, Briones, Brunet, Baiget, Sierra. "Patients with biochemical iron overload. Causes and characteristics of a cohort of 150 cases". Ann. Hematol 2003; 82: 127-130.
- Yoshii C., Matasuyama T., Takazawa A., Ito T., Yatera K., Hatashi T., Imanaga T., Kido M. Welder's "Pneumoconiosis: Diagnostic Usefulness of High-resolution Computed Tomography and Ferritin Determinations in Bronchoalveolar Lavage Fluid". Internal Medicine 2002; 41 (12).
- Doherty M.J., Healy M., Richardson S.G., Fisher N.C. "Total body iron overload in welder's siderosis". Occupational and Environmental Medicine 2004; 61: 82-85.
- Patel, Rajesh R. MBBS; Yi, Eunhee S. MD; Ryu, Jay H. MD. "Systemic Iron Overload Associated with Welder's Siderosis". The American Journal of the Medicine Sciences 2009, January; 337 (1).
- Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. Hemocromatosis. Sleisenger y Fordtran, Enfermedades digestivas y hepáticas, Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 8.ª edición; Volumen 2 (71): 1589-1599. Ed. Elsevier Saunders. Madrid. 2008.
- Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 7.ª edición. Elsevier. Madrid. 2005.
- F.L. Grimsley. Patty's Toxicology. "Metal and metal compounds. Iron and Cobalt". Vol 3. Chapter 40. Ed. Eula Bingham, Barbara Cohnsen, Charles H. Powell. Nueva York. 2001.
- Lee Duk-Hee, Jacobs David R. "Serum markers of stored body iron are not appropriate markers of health effects of iron: a focus on serum ferritin". Medical Hypotheses 2004; 62: 442-445.
- Haute autorité de santé. www.has-sante.fr. "Hemochromatose liée au gène HFE (Type I)". Actualisation oct. 2008. Consultada 25/05/2009.

17. Corrin B. Pathology of the lungs. Churchil Livinstone. 1.st ed. London. 2000.
18. Champion Julie A. and Mitragotri Samir. "Role of target geometry in phagocytosis". PNAS. March 28, 2006.
19. Möller W., Barth W., Kohlhäufel M., Häussinger K., Stahlhofen W., Heyder J. "Human alveolar long-term clearance of ferromagnetic iron oxide microparticles in healthy and diseased subjects". Exp Lung Res. Oct-Nov 2001; 27 (7): 547-568.
20. Lu Ling, Zhang Long-lian, Li G. Jane, Guo Wenrui, Zheng Wannian Liang and Wei. "Alteration of Serum Concentrations of Manganese, Iron, Ferritin, and Transferrin Receptor Following Exposure to Welding Fumes Among Career Welders". NeuroToxicology 2005; 26: 257-265.
21. Yokohama T., Aoshima M., Kurakawa E., Gino P., Kasuga I., Minemura K., Ohyashiki K. "A case of arc welder's lung with ground-glass opacities and progressive massive fibrosis". Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2005 may; 43 (5): 302-307.
22. Borm P.J., "Particle Toxicology: from coal mining to nanotechnology". Inhalation Toxicology, mar 2002; 14 (3): 311-324.
23. Cebollero P. "Enfermedades respiratorias de los caldereros". Sociedad Vasco-Navarra de Patología Respiratoria. www.svnpar.com. (20/05/2009).
24. Wesselius L.J., Smirnov I.M., Nelson M.E., O'Brien-Ladner A.R., Flowers C.H., Skikne B.S. "Alveolar macrophages accumulate iron and ferritin after in vivo exposure to iron or tungsten dusts". The Journal of laboratory and clinical medicine, Apr 1996; 27 (4): 401-409.
25. Nemmar, Hoet, Dinsdale, Vanquickenborne, Thomeer, Hoylaerts, Vanbilloen, Mortelmans, Nemery. "Passage of Inhaled Particles Into the Blood Circulation in Humans". Circulation 2002; 105: 411.
26. Turi Jennifer L., Yang Funmei, Garrick Michael D., Piantadosi Claude A. and Ghio Andrew J. "The iron cycle and oxidative stress in the lung". Free Radical Biology and Medicine, April 2004; 36 (71): 850-857.
27. Ghio A.J., Turi J.L., Yang F., Garrick L.M., Garrick M.D. "Iron homeostasis in the lung". Biological Research 2006; 39 (1): 67-77.
28. Real Decreto Legislativo 1/1994, de 20 de junio, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social. Madrid. BOE nº 154 de 29 de junio 1994.
29. Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social. Madrid. BOE nº 302, de 19 de diciembre de 2006.
30. Travis W.D., Colby T.V., Koss, M.N. Rosado-de-Christenson M.L., Müller N.L., King T.E. Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract. Atlas of nontumor pathology; 833-834. AFIP. ARP. Washington D.C. 2002.
31. Oberdorster G., Sharp Z., Atudorei V., Elder A., Gelein R., Lunts A., Kreyling W., Cox C. "Extrapulmonary Translocation of Ultrafine Carbon Particles Following Whole-Body Inhalation Exposure Of Rats". Journal of Toxicology and Environmental Health, oct 2002; part A, 65 (20).
32. Zhu M., Feng W., Wang Y., Wang B., Wang M., Ouyang H., Zhao Y., Chai Z. "Particokinetics and Extrapulmonary Translocation of Intratracheally Instilled Ferric Oxide Nanoparticles in Rats and the Potential Health Risk Assessment". Toxicological Sciences. Oxford University Press 2009; 107: 342-351.
33. Fasse E. y Morgenroth K. "Functional morphology of phagocytosing alveolar macrophages". Virchows Arch (Cell Pathol) 1985; 49: 195-208.
34. Brown JS, Zeman KL, Bennet WD. Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:1240-1247.
35. Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J. "Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles". Environmental Health Perspectives, July 2005; 113 (7): 823-838.

AGRADECIMIENTOS

A la **Dra. Julia de Diego Rivas**, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Santiago Apóstol de OSAKIDETZA-Servicio Vasco de Salud, en Vitoria, por su ayuda en la obtención de material de consulta bibliográfico.