

Guía de práctica clínica de la

TALASEMIA MAYOR E INTERMEDIA EN PEDIATRÍA

SEHOP
SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA

SEHOP-2015

Guía de práctica clínica de la

TALASEMIA MAYOR E INTERMEDIA EN PEDIATRÍA

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

SEHOP-2015

AUTORES

COMITÉ DE REDACCIÓN:

Coordinadora: Áurea Cervera
Pediatra. Servicio de Pediatría
Hospital Universitario de Móstoles
Dirección: c/ Río Júcar s/n. 23935
Móstoles. Madrid
aurea.cervera@salud.madrid.org

Elena Cela
Pediatra. Servicio de Oncohematología
Pediátrica. Hospital Universitario
Gregorio Marañón. Madrid
elena.cela@salud.madrid.org

Ataúlfo González
Hematólogo. Servicio de Hematología.
Hospital Universitario San Carlos. Madrid
fernandoataulfo.gonzalez@salud.
madrid.org

Rubén Berruoco
Pediatra. Servicio de Hematología.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona
rberruoco@hsjdbcn.org

AUTORES DE LA SEHOP:

Bienvenida Argiles
Pediatra. Servicio de Hematología
Pediátrica. Hospital La Fe. Valencia

Isabel Badell
Pediatra y hematóloga. Servicio de
Hematología Pediátrica. Hospital Sant
Pau. Barcelona

Mar Bermúdez
Pediatra. Servicio de Oncohematología
Pediátrica. Hospital Virgen de la
Arrixaca. Murcia

Rubén Berruoco
Pediatra. Servicio de Hematología.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Cristina Blázquez
Hematóloga. Unidad de Gestión Clínica
de Hematología. Hospital de Jerez. Cádiz

Elena Cela
Pediatra. Servicio de Oncohematología
Pediátrica. Hospital Universitario
Gregorio Marañón. Madrid

Áurea Cervera
Pediatra. Hematología Pediátrica.
Servicio de Pediatría. Hospital
Universitario de Móstoles. Madrid

Nuria Conde
Pediatra. Hemato-Oncología Pediátrica.
Hospital Universitario Virgen de la
Macarena, Sevilla

Alejandro Contento-Gonzalo
Hematólogo. Servicio de Hematología.
Hospital Regional y Universitario Virgen
de la Victoria. Málaga

M.^a Ángeles Dasí
Pediatra. Servicio de Hematología
Pediátrica. Hospital La Fe. Valencia

Cristina Díaz de Heredia
Pediatra. Servicio de Oncología y
Hematología Pediátricas y Unidad
de Trasplante de Progenitores
Hematopoyéticos Pediátrico. Hospital
Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Izascun Elorza
Pediatra. Servicio de Oncología y
Hematología Pediátricas y Unidad
de Trasplante de Progenitores
Hematopoyéticos Pediátrico. Hospital
Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

M.^a Elvira González Valentín
Hematóloga. Servicio de Hematología.
Hospital Regional y Universitario Virgen
de la Victoria. Málaga

Sara Izquierdo
Pediatra. Servicio de Hematología
Pediátrica. Hospital La Fe. Valencia

Antonio Molinés
Hematólogo. Servicio de Hematología
y Hemoterapia. Complejo Hospitalario
Universitario Insular Materno-Infantil.
Las Palmas de Gran Canaria

Lina M. Parra
Pediatra. Servicio de Oncohematología.
Hospital La Moraleja. Madrid

José Antonio Salinas
Pediatra. Oncohematología Infantil.
Servicio de Pediatría. Hospital Son
Espases. Palma de Mallorca

José Manuel Vagace
Hematólogo. Servicio de Hematología.
Hospital Materno-Infantil de Badajoz

AUTORES EXTERNOS A LA SEHOP:

Ana M.^a Cabot Dalmau
Pediatra. Hematología Pediátrica.
Hospital de Mataró. Barcelona

Eugenio Garrido
Pediatra. Cardiología Pediátrica. Servicio
de Pediatría. Hospital Universitario de
Móstoles. Madrid

Ataúlfo González
Hematólogo. Servicio de Hematología y
Hemoterapia. Hospital Universitario San
Carlos. Madrid

Lucía Lacruz
Pediatra. Reumatología Infantil.
Miembro del Grupo de Osteoporosis de
la Sociedad Española de Reumatología
Pediátrica. Hospital Son Espases. Palma
de Mallorca

Fátima Matute
Radióloga. Servicio de Radiología.
Hospital Universitario Clínico San
Carlos. Madrid

Gabriela Medín
Psicóloga. Psicoanalista. Unidad de
Oncohematología infantil. Hospital
Universitario Gregorio Marañón. Madrid

María Luisa Navarro
Pediatra. Sección de Infecciosas.
Servicio de Pediatría. Hospital
Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Paloma Ropero
Farmacéutica. Servicio de Hematología
y Hemoterapia. Hospital Universitario
Clínico San Carlos. Madrid

Rosario Zamarro
Enfermera. Servicio de Oncohematología
Infantil. Hospital Universitario Gregorio
Marañón. Madrid

REVISORES EXTERNOS:

María Aparicio
Pediatra. Atención Primaria. Centro de
Salud Entrevías. DA Sureste. Madrid

Laura Quintana
Madre de niño con talasemia mayor.

Título:

Guía de práctica clínica de la talasemia mayor e intermedia en pediatría

Edición:

Julio 2015

Editado por:

CEGE

ISBN:

978-84-938864-9-3

Depósito Legal:

B.19.782-2015

Diseño, maquetación, corrección e impresión:

www.cege.es

Esta guía ha sido editada con el apoyo de Novartis Oncology

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

1. Introducción	9
1.1. Objetivos	9
1.2. Definiciones	9
1.3. Importancia de las hemoglobinopatías talasémicas a nivel nacional y mundial ..	10
1.4. Organización de la guía. Metodología	11
1.5. Registro Español Pediátrico de Hemoglobinopatías de la SEHOP	11
2. Fisiopatología. Bases genéticas. Diagnóstico	13
2.1. Concepto y distribución	13
2.2. Fisiopatología	14
2.3. Base molecular	15
2.4. Diagnóstico	17
3. Seguimiento. Pruebas complementarias	21
3.1. Requisitos para el seguimiento	21
3.2. Evaluación	21
3.3. Otras recomendaciones	24
4. Transfusión	27
4.1. Beneficios de la transfusión	27
4.2. Terapia transfusional	28
4.3. Efectos adversos de la transfusión	31
4.4. Catéteres centrales	38
5. Sobrecarga de hierro	39
5.1. Mecanismos y ritmo de sobrecarga	39
5.2. Toxicidad del exceso de hierro	39
5.3. Diagnóstico	40
5.4. Tratamiento	45
6. Trasplante de progenitores hematopoyéticos	57
6.1. Introducción	57
6.2. Estado actual de los resultados del TPH	57
6.3. Procedimiento	59
6.4. Seguimiento	60
6.5. Conclusiones	60
7. Otros tratamientos. Modulación de la hemoglobina fetal. Terapia génica	61
7.1. Modulación de la hemoglobina fetal	61
7.2. Terapia génica	64
8. Endocrinopatía	67
8.1. Introducción	67
8.2. Endocrinopatías	67
8.3. Seguimiento	70
8.4. Consideraciones especiales	71
8.5. Tratamiento	71

9. Osteopenia	73
9.1. Etiología y patogenia	73
9.2. Clínica	74
9.3. Diagnóstico	74
9.4. Cronograma de pruebas en pacientes asintomáticos	75
9.5. Tratamiento	75
9.6. Indicaciones de tratamiento	77
9.7. Peticiones del laboratorio en los pacientes con osteopenia y talasemia	77
10. Cardiopatía. Hipertensión pulmonar	79
10.1 Cardiopatía	79
10.2. Hipertensión pulmonar	84
11. Hepatopatía	87
11.1. Fibrosis y cirrosis	87
11.2. Hepatitis B	88
11.3. Hepatitis C	88
11.4. Hepatocarcinoma	89
11.5. Recomendaciones prácticas	89
12. Infecciones	91
12.1. Factores de riesgo de infección en talasemia	91
12.2. Infecciones virales	92
12.3. Infecciones bacterianas	94
12.4. Infecciones fúngicas	95
12.5. Parasitosis	96
12.6. Manejo urgente del paciente con síndrome febril	96
13. Esplenectomía. Colecistectomía	99
13.1. Esplenectomía	99
13.2. Colecistectomía	102
14. Problemas diagnósticos y urgencias en los pacientes con talasemia	103
14.1. Aumento de los requerimientos transfusionales. Anemia aguda	103
14.2. Fiebre	104
14.3. Dolor de espalda	104
14.4. Dolor abdominal	105
14.5. Dolor torácico	105
14.6. Disnea	106
14.7. Edema	107
14.8. Aumento de ictericia	107
14.9. Cefalea	108
14.10. Síncope y alteración del nivel de conciencia	109
14.11. Complicaciones neurológicas	109
14.12. Calambres	110

15. Talasemia intermedia. Hemoglobinopatía E y hemoglobinopatía H	111
15.1. Definición	111
15.2. Etiología	111
15.3. Fisiopatología	112
15.4. Clínica y diagnóstico diferencial	112
15.5. Manejo y tratamiento	113
15.6. Hemoglobinopatía E	115
15.7. Enfermedad de la hemoglobina H	116
16. Complicaciones específicas de la talasemia intermedia y talasemias no dependientes de transfusión	119
16.1. Fisiopatología	119
16.2. Complicaciones	119
17. Soporte psicosocial. Educación sanitaria	125
17.1. Aspectos psicológicos	125
17.2. Educación sanitaria	131
18. Consejo genético. Diagnóstico prenatal y preimplantacional	139
18.1. Consejo genético	139
18.2. Diagnóstico prenatal	139
18.3. Diagnóstico preimplantacional	140
18.4. Diagnóstico genético preimplantacional con selección de hermano HLA-idéntico	141
19. Apéndices	143
19.1. Vacunaciones	143
19.2. Nutrición	147
19.3. Atención Primaria	149
20. Anexos	151
21. Bibliografía	159
22. Glosario de abreviaturas	175

1. INTRODUCCIÓN

La presente guía aporta recomendaciones de diagnóstico, seguimiento y tratamiento de niños y adolescentes con talasemia mayor (TM) e intermedia (TI), también llamadas talasemia transfusión-dependiente o talasemia no transfusión-dependiente. Se pretende ayudar a los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes en la toma de decisiones ante situaciones clínicas concretas, así como a las familias de los pacientes. Representan el consenso alcanzado de buena práctica para esta enfermedad entre un amplio abanico de profesionales sanitarios con experiencia, incluyendo representación de puntos de vista de la psicología y de los padres.

Hay dos guías recientes publicadas por la Thalassaemia International Federation, (principal organización internacional que promueve la prevención, información, tratamiento e investigación de la talasemia): una más general sobre la talasemia, especialmente la transfusión dependiente o TM,⁽¹⁾ con una nueva edición en 2014,⁽²⁾ y otra sobre la talasemia no-transfusión dependiente o talasemia intermedia.⁽³⁾ Sin embargo, el grupo de trabajo sobre hemoglobinopatías de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP) pensó que sería útil y necesario realizar una guía de práctica clínica adaptada a nuestro entorno, que pueda ser un referente a nivel nacional y que incluya los nuevos conocimientos publicados en estos últimos cinco años, proporcionando una herramienta útil a los profesionales que van a seguir a estos pacientes.

Las recomendaciones se han basado en revisiones sistemáticas cuando ha sido posible. El nivel de evidencia que sustenta cada recomendación se informa cuando está disponible, pero en cualquier caso se añade la bibliografía final más relevante.

1.1. OBJETIVOS

- Ofrecer una guía de práctica clínica para el diagnóstico y cuidado integral de niños y adolescentes con TM y TI que ayude a proporcionar la mejor calidad de vida a estos pacientes y de una forma equitativa según los conocimientos actuales.
- Registrar los pacientes con esta enfermedad dentro del Registro Español Pediátrico de Hemoglobinopatías de la SEHOP para conocer mejor la epidemiología y características de este grupo de enfermos en nuestro país, y promover estudios colaborativos que permitan mejorar la atención a estos pacientes.

1.2. DEFINICIONES

La talasemia incluye a un grupo heterogéneo de alteraciones en la producción de la hemoglobina normal que está parte o completamente suprimida como resultado de un defecto en la síntesis de una o más cadenas de globina. Se describe o nombra

de acuerdo con la cadena de globina afectada, siendo los más comunes la α -, β -, o $\delta\beta$ -talasemias.

Los individuos portadores o con “**rasgo talasémico**” presentan una anemia leve o con hemoglobina (Hb) en límites inferiores a la normalidad con microcitosis (disminución del volumen corpuscular medio, VCM) e hipocromía (disminución de la hemoglobina corpuscular media, HCM) y no se acompaña de ningún trastorno clínico significativo. Generalmente suelen tener afectación de un único gen β en un alelo o de dos de los cuatro genes α , bien de uno en cada alelo (α -talasemia⁺ homocigota) o de dos en el mismo alelo (α -talasemia⁰ heterocigota).

La **talasemia mayor** (TM) es una condición clínica grave que se caracteriza por una anemia transfusión-dependiente, generalmente como consecuencia de heredar dos genes β defectuosos, o ser un doble heterocigoto para un gen de β -talasemia en un alelo unido a otro gen con una hemoglobinopatía estructural de fenotipo talasémico (HbE, Hb Lepore). Se define como anemia sintomática que precisa más de ocho transfusiones/año por debajo de los cuatro años de edad.⁽⁴⁾

La **talasemia intermedia** (TI) es una condición intermedia entre el rasgo talasémico y la talasemia mayor que presenta una gran heterogeneidad clínica y genética (véanse los capítulos 2 y 15), que puede variar desde una anemia leve a moderada hasta una anemia que precise de frecuentes transfusiones sin llegar a ser dependiente de ellas. Algunos autores llaman talasemias intermedias solo a los dobles heterocigotos/homocigotos de talasemias β con mutaciones “leves” que no llegan a producir dependencia transfusional, mientras que la denominación de **talasemias no dependientes de transfusión –TNDT–** englobaría además otras formas genéticas como las β -talasemias/HbE o la hemoglobinopatía H, etc.

Los individuos que presentan afectación de un solo gen α pueden tener una hematimetría normal con valores en el límite inferior de la normalidad, o mínima disminución del HCM y menos frecuente del VCM. Son los llamados “**portadores silentes**”. También existen portadores silentes en la β -talasemia, son individuos con hematimetría normal por la disminución leve en la producción de β -globina en un alelo, pero que pueden manifestarse clínicamente cuando al unirse en el hijo con otro gen β mutado del otro progenitor dan lugar a una talasemia intermedia.

Esta guía se refiere únicamente a las talasemias con disminución clínica significativa de las cadenas de globina, las TM y TI.

1.3. IMPORTANCIA DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS TALASÉMICAS A NIVEL NACIONAL Y MUNDIAL^(1,5)

Se piensa que las talasemias, junto con la mayoría de las hemoglobinopatías, se han originado en países donde la malaria fue o es endémica, donde se confinan la mayoría de los casos, porque suelen producir una cierta protección frente a la enfermedad. La talasemia, incluyendo la HbE es más prevalente en el área Mediterránea, Oriente Próximo, Sur y Este asiático, Sur del Pacífico y Sur de China, con un porcentaje de portadores entre el 2%-25%.⁽¹⁾ Cerca del 7% de la población mundial es portadora de una hemoglobinopatía y cada año nacen entre unos 300.000 y

500.000 niños con hemoglobinopatías graves homocigotas. Las migraciones poblacionales han hecho que el problema de las hemoglobinopatías se haya generalizado, afectando a la mayoría de los países, por lo que constituyen un problema global de salud mundial.

1.4. ORGANIZACIÓN DE LA GUÍA. METODOLOGÍA

La presente guía se ha dividido en capítulos que corresponden a los diferentes problemas que afectan a los individuos con TM y TI, aunque de estos últimos hay dos capítulos específicos.

Esta guía intenta ajustarse a los principios establecidos en la colaboración AGREE (Appraisal of Guideline Research and Evaluation, en www.agreecollaboration.org). El Comité de Redacción decidió un listado de temas por incluir y estos se distribuyeron entre distintos autores de la SEHOP y algunos de la SEHH, de acuerdo con su experiencia e interés personal. Finalmente se ha contado con una evaluación final por parte de revisores externos.

Se distribuyeron las guías TIF^(1,3) entre los autores, buscando nuevas evidencias publicadas en los últimos cinco años sobre las que se basan las recomendaciones. Se ha realizado una amplia búsqueda en Medline, Embase y en el Registro de Ensayos Clínicos de la Cochrane. Asimismo, se buscaron otras guías basadas en la evidencia a través de la National Guideline Clearinghouse. Los términos de búsqueda han sido (“Thalassemia”, “Thalassemia mayor” o “Thalassaemia mayor” y “Thalassemia intermedia” o “Thalassaemia intermedia”). Por último, se han incorporado las recomendaciones que aparecen en la nueva guía TIF de 2014 sobre la talasemia transfusión-dependiente.⁽²⁾

Cuando ha sido posible, las recomendaciones se han hecho basándose en la evidencia disponible aunque, en general, hay poca evidencia para muchas de las recomendaciones: en estos casos se ha empleado el consenso o las opiniones de expertos.

1.5. REGISTRO ESPAÑOL PEDIÁTRICO DE HEMOGLOBINOPATÍAS DE LA SEHOP

El Registro Español Pediátrico de Hemoglobinopatías de la SEHOP (REPHem) se creó en el año 2013 con el objetivo de incluir pacientes con talasemias y hemoglobinopatías estructurales, y ha sido aprobado por un CEIC de referencia y por la Agencia Española de Protección de datos. La SEHOP recomienda incluir a los niños con estas patologías para conocer la situación epidemiológica en nuestro país y promover estudios de cohorte. Para acceder a dicho registro es necesario contar con la ratificación del CEIC de cada centro y la firma de consentimientos informados (véase Anexo, capítulo 20), después de lo cual se proporcionarán las claves de acceso vía web (<https://www.e-clinical.org/rephem/>). Si surgen dudas, rogamos contacten con el coordinador del grupo de hemoglobinopatías de la SEHOP (en el momento de la elaboración de esta guía, elena.cela@salud.madrid.org). (Véanse consentimientos informados en la sección de Anexos).

2. FISIOPATOLOGÍA. BASES GENÉTICAS. DIAGNÓSTICO

2.1. CONCEPTO Y DISTRIBUCIÓN

Las talasemias constituyen un grupo heterogéneo de anemias hereditarias que se transmiten con carácter autonómico recesivo y se caracterizan o vienen definidas por una disminución o ausencia en la síntesis de una o más de las cadenas de globina que forman la Hb, como consecuencia de mutaciones, deleciones o inserciones en los genes que codifican dichas cadenas. Por tanto, las talasemias suponen un defecto cuantitativo en la síntesis de la Hb a diferencia de las hemoglobinopatías estructurales, en las que las alteraciones moleculares de estos mismos genes determinan un cambio de uno o más aminoácidos en la estructura de la cadena defecto y por tanto suponen defecto cualitativo.⁽⁶⁾

Se clasifican según la cadena o cadenas de globina afectadas (Tabla 2.1), siendo las α y β talasemias las más importantes por su frecuencia. También se incluyen en las talasemias las variantes o hemoglobinopatías estructurales, en las que además del defecto cualitativo también hay una disminución en la síntesis de esa cadena anómala y se comportan fenotípicamente como una talasemia. Las α y β -talasemias son, además, subdivididas en formas α^0 y β^0 , en las cuales no se produce síntesis de la cadena afectada y en formas α^+ y β^+ cuando la cadena es sintetizada pero en cantidad reducida.

Tabla 2.1. Clasificación de las talasemias

α -talasemia
β -talasemia
$\delta\beta$ -talasemia
$\gamma\delta\beta$ -talasemia
$\epsilon\gamma\delta\beta$ -talasemia
δ -talasemia
γ -talasemia
Hemoglobinopatías estructurales con fenotipo talasémico

Desde un punto de vista genotípico, en el caso de la β -talasemia, al existir un solo gen β en cada *locus* o cromosoma, uno heredado del padre y otro de la madre, tendremos β -talasemias heterocigotas que pueden ser alelos β^+ o β^0 , correspondiendo estos casos heterocigotos a los portadores asintomáticos o en ocasiones a talase-

mias intermedias leves, y los casos homocigotos o dobles heterocigotos a las formas severas de talasemia mayor o de talasemia intermedia grave.

En las α -talasemias, al existir dos genes α en cada alelo, habrá una mayor complejidad genética, de forma que se distinguen principalmente cuatro formas clínicas: portador silente que corresponde a la pérdida de un gen α en un alelo (α^+ -talasemia heterocigoto); rasgo talasémico que corresponde a la pérdida de dos genes α bien en un mismo alelo (α^0 -talasemia heterocigota) o bien en cada alelo (α^+ -talasemia homocigota); enfermedad de la hemoglobina H, que cursa como una talasemia intermedia con un grado de anemia muy variable y que corresponde a la pérdida de dos genes α en un alelo y a la pérdida de uno en el otro alelo o en algunos casos de α -talasemia no deleción a la pérdida funcional del gen α_2 en cada alelo, e hidropesía fetal por hemoglobina Bart, que es incompatible con la vida y que corresponde a la pérdida de los cuatro genes α .

2.2. FISIOPATOLOGÍA

La repercusión fisiopatológica y las consecuencias clínicas derivadas de estos trastornos vienen determinadas, en primer lugar, porque al sintetizarse menos cantidad de una cadena de globina se forma menos hemoglobina normal, dando lugar a la aparición de microcitosis e hipocromía. Por otro lado, otro mecanismo que juega un papel fundamental en la anemia que caracteriza a la talasemia consiste en que la cadena producida en cantidad normal, al no poderse aparear con la cadena deficitaria, se agrupa en homotetrámeros más o menos estables o precipita en el interior de la célula roja como hemicromos, produciendo alteraciones en su maduración con desestructuración de la membrana que favorece la apoptosis de los precursores eritroides dentro de la médula ósea (eritropoyesis ineficaz) o, a nivel del eritrocito maduro, una disminución en la supervivencia por destrucción en el sistema reticuloendotelial esplénico (hemólisis) (Figura 2.1).

En la β -talasemia predomina el componente de eritropoyesis ineficaz, mientras que en la α -talasemia predomina el componente hemolítico, ya que las cadenas α sobrantes en la β -talasemia son mucho más inestables que el exceso de las cadenas γ y β en la α -talasemia.⁽⁷⁾

Las manifestaciones clínicas en las formas graves son debidas a la anemia y a la eritropoyesis ineficaz, por lo que existirán signos y síntomas comunes de toda anemia, y signos y síntomas debidos a un aumento de los precursores eritroides en la médula ósea como alteraciones esqueléticas y osteoporosis, y fuera de ella como hepatoesplenomegalia y masas paravertebrales de hemopoyesis extramedular. Además, por la anemia, la hipoxia y la expansión de la eritropoyesis existe una disminución de hepcidina que determina un aumento de la absorción intestinal del hierro (Fe) con una sobrecarga de hierro secundaria que se acentuará por las transfusiones en los casos de transfusión dependientes (Figura 2.1).

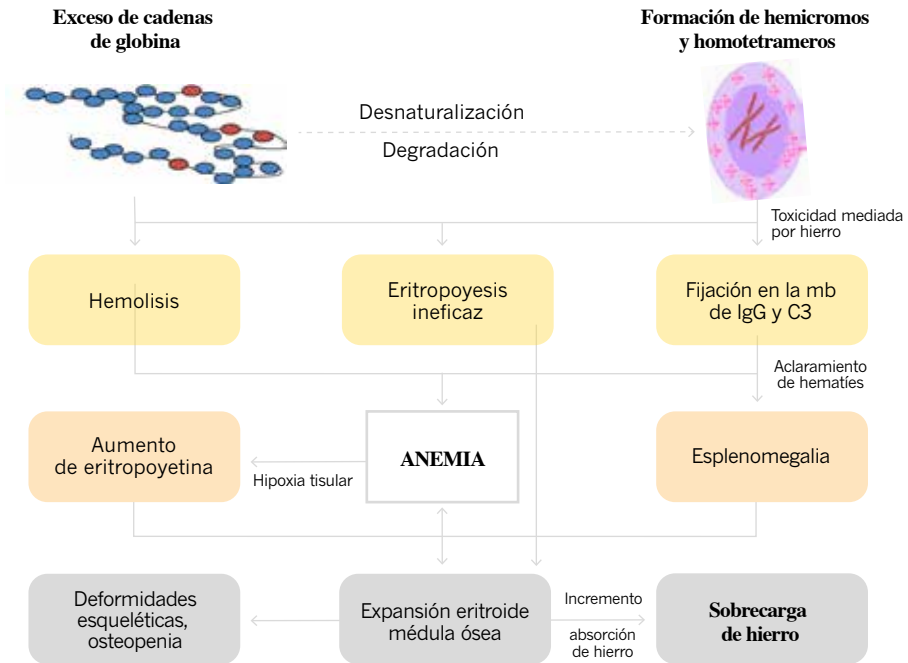


Figura 2.1. Fisiopatología de la talasemia.

2.3. BASE MOLECULAR

Los defectos moleculares pueden agruparse en dos grandes tipos: las mutaciones extensas y las puntuales. Las mutaciones extensas son aquellas que implican alteraciones de miles de pares de bases de la estructura de un cromosoma. Pueden ser duplicaciones, deleciones y reagrupamientos en los que pueden verse involucrados uno o varios genes o bien fragmentos de un gen. Las mutaciones puntuales son las que implican cambios mínimos, normalmente de una sola base en el ADN que pueden ser inserciones, deleciones o sustituciones y que afecta a uno de los diferentes procesos moleculares involucrados en la expresión del gen.

2.3.1. β -talasemias: la mayoría de los defectos moleculares corresponden a mutaciones puntuales de un único nucleótido o inserciones o deleciones de pocos nucleótidos que pueden afectar a la transcripción, al procesamiento del pre-ARNm o la traducción. Al contrario que en las α -talasemias, solamente una minoría de las β -talasemias están producidas por deleciones en el gen. Hasta el momento actual se han descrito más de 150 mutaciones que causan β -talasemia. Pueden afectar a:

- **La transcripción:** se localizan en la zona promotora y van a determinar una reducción leve de la síntesis de cadena (β^+).
- **Procesamiento del ARN:** se localizan fundamentalmente en los intrones en las zonas de consenso, aceptoras y donadoras donde se realiza el *splicing*, en

las zonas 5' y 3' UTR, y dan lugar a una disminución variable de la síntesis dependiendo de su localización (β^+ o β^0).

- **La traducción:** constituyen el grupo más frecuente; se localizan en los exones determinando una ausencia de síntesis por el alelo mutado (β^0).
- **Hemoglobinopatías estructurales con expresión fenotípica de β -talasemia:**
 - **Síntesis en menor cantidad:** se han descrito mutaciones en los exones que no interfieren en la traducción sino en el procesamiento del ARNm al formarse nuevas zonas de consenso del *splicing* y que, incluso, si condicionan la formación de un nuevo codón con sentido, darán lugar a este tipo de hemoglobinopatías estructurales, como por ejemplo la HbE.
 - **Fusión de genes:** en el clúster β por un entrecruzamiento no homólogo entre el gen δ y β dando lugar a un gen que va a codificar una cadena híbrida con el extremo 5' de la cadena δ y el extremo 3' de la cadena β . Esta cadena puede formar un tetrámero con las cadenas α que recibe el nombre de Hb Lepore y que presenta una expresión mucho menor porque la zona promotora corresponde al gen δ que se expresa mucho menos que el gen β .
 - **Variantes hiperinestables:** aquí el déficit cuantitativo no está relacionado con la disminución o ausencia de síntesis de cadena, sino que es debida a la extrema inestabilidad de la variante de la cadena que precipita en los precursores eritroides. El interés de este último grupo de talasemias postraduccionales radica en que a diferencia del resto de talasemias, donde la herencia sigue un patrón recesivo, en este tipo de talasemias el patrón es dominante presentando un cuadro de talasemia intermedia en estado heterocigoto.⁽⁸⁾
- **Moduladores genéticos:** en las β -talasemias existen otros moduladores genéticos como es el genotipo α y el grado de síntesis de hemoglobina fetal que pueden modificar el desequilibrio de cadenas que constituye el hecho fisiopatológico más importante y que va a determinar el grado de expresión de la enfermedad. De esta forma cuanto mayor sea el desequilibrio entre cadenas α y no α mayor será la expresión fenotípica:
 - La existencia de la asociación de una triplicación o cuadruplicación de genes α en uno o los dos alelos va a determinar un mayor desequilibrio entre cadenas α y no α y, por tanto, una expresión más severa, y, al contrario, la asociación de una α -talasemia al disminuir la síntesis de cadenas α disminuirá la expresión de la enfermedad.
 - De forma inversa el aumento de la hemoglobina fetal disminuye el desequilibrio entre cadenas α y no α y, por tanto, atenúa la expresión fenotípica. El aumento de hemoglobina fetal puede estar genéticamente modulado por determinantes en *cis* dentro del mismo clúster de genes no α o por otros factores genéticos situados en otros cromosomas.⁽⁹⁾

Por tanto, en la β -talasemia existe una gran heterogeneidad molecular que en el caso de las β -talasemias intermedias se refleja en una gran variabilidad de las posibles combinaciones a nivel molecular (Tabla 2.2) y en su expresión fenotípica.⁽¹⁰⁾

Tabla 2.2. Bases moleculares de la β -talasemia intermedia

Homocigosis o doble heterocigocia para genes β^+ talasémicos
Combinación de un gen β^0 talasémico con un β^{++} (β -talasemia silente)
Presencia de factores genéticos que aumentan la producción de cadenas γ de globina <ul style="list-style-type: none">• $\delta\beta$-talasemia• persistencia hereditaria de HbF
β -talasemia heterocigota asociada a una triplicación de genes α ($\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$ o $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$)
Variantes de hemoglobinas inestables en estado heterocigoto (β -talasemia dominante)
Homocigosis o doble heterocigocia para genes β^{+60} talasémicos asociados a α -talasemia

2.3.2. α -talasemias: la mayoría, a diferencia de las β , se originan por deleciones genéticas de uno o varios genes α . Sólo una minoría de las mismas, menos del 5%, se producen por mutaciones puntuales y a este tipo de talasemias se les denomina no deleción. La severidad del fenotipo α -talasemia se relaciona proporcionalmente con el número de genes afectados y el grado en que la mutación específica disminuye la expresión del gen afectado. Por lo que la expresión de las α -talasemias no deleción que afectan al gen α_2 son más graves que las que afectan al gen α_1 y a las α deleción ya que el gen α_2 se expresa entre 2-3 veces más que el gen α_1 . Esto se va a traducir en una mayor microcitososis e hipocromía tanto en los casos heterocigotos como homocigotos así como un mayor grado de anemia en la enfermedad de la HbH con el determinante α^+ -talasemia heterocigota no deleción.⁽¹¹⁾

2.4. DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico de las talasemias se pueden establecer tres niveles de certeza:

- **Primer nivel de sospecha:** basado en la clínica, los datos hematimétricos y la morfología del frotis de sangre periférica.
- **Segundo nivel de presunción o alta probabilidad:** que se basa en la cuantificación de HbA₂, de HbF, HbH, Hb Bart, la existencia de cuerpos de inclusión y en la identificación de variantes de Hb por electroforesis o cromatografía.
- **Tercer nivel de certeza absoluta:** o confirmación molecular que consiste en la identificación de la alteración genética a nivel molecular.

2.4.1. Diagnóstico de sospecha

Desde un punto de vista clínico es importante recoger en la historia clínica la edad de comienzo, la raza, el tiempo de instauración, la toma de medicamentos, los antecedentes familiares, antecedentes de abortos o hidrops fetal, malformaciones

somáticas y manifestaciones extrahematológicas que nos pueden orientar en el diagnóstico del tipo y la severidad de la talasemia.

La microcitosis y la hipocromía constituye un marcador diagnóstico de la enfermedad que se correlaciona con el grado de reducción de síntesis de la cadena deficiente y se pone de manifiesto en los analizadores hematológicos por una disminución en el volumen corpuscular medio (VCM) en el caso de la microcitosis, y por una disminución en la hemoglobina corpuscular media (HCM) y en la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) en el caso de la hipocromía.

El frotis de individuos afectados de TM o TI muestra microcitosis, hipocromía, anisocitosis, poiquilocitos microcíticos, dacriocitos, dianocitos y eritroblastos. En el de individuos heterocigotos los cambios son menos graves y no se observan eritroblastos.

2.4.2. Diagnóstico de presunción

- En las **β -talasemias homocigotas** β^0/β^0 no existe HbA y prácticamente la totalidad de la hemoglobina es HbF. En los casos β^+/β^0 los niveles de HbA se encuentran entre un 10%-30% y la HbF constituye entre el 70%-90%. En los casos de β -talasemia homocigota existe una cantidad variable de HbA2 que puede estar dentro de la normalidad.
- Las **β -talasemias heterocigotas** se caracterizan porque presentan una elevación de HbA2 debido a que la disminución de síntesis de cadena β va a permitir que las cadenas δ puedan combinarse con mayor facilidad con las cadenas α . Aunque un nivel de HbA2 superior a 3,4% constituye un marcador del diagnóstico de las β -talasemias, en los casos donde la mutación determina una disminución muy leve de la síntesis de cadena β , en los casos con una δ -talasemia o una variante estructural de la cadena δ , en casos con ferropenia o en los casos asociados con α -talasemia la HbA2 puede ser normal.⁽¹²⁾
- Valores de HbA2 superiores al 8%-9% son indicativos de la existencia de **variantes de hemoglobina** que por técnicas de cromatografía se pueden eluir en el mismo tiempo de retención que la HbA2 como la Hb Lepore y la HbE que también presenta un fenotipo de β -talasemia. Habrá que sospechar la Hb Lepore, cuando la cuantificación sea de un 10%-15% y la HbE cuando la cuantificación sea superior al 20%. En estos casos habrá que recurrir a otras técnicas electroforéticas o moleculares para identificar de qué hemoglobinopatía se trata.
- En las **$\delta\beta$ -talasemias** la ausencia de los genes delta y β van a determinar una sobreexpresión de los genes gamma y por tanto un aumento de HbF con HbA2 normal que constituye el marcador diagnóstico de estos casos. Sin embargo, en algunos casos por alteraciones moleculares de los genes gamma y en otros porque la delección engloba zonas reguladoras de la expresión de estos genes gamma, el aumento de HbF no es muy marcado y habrá que recurrir a estudios moleculares para su diagnóstico.⁽¹³⁾
- **α -talasemias:** a diferencia de las β -talasemias, no hay marcadores a nivel de proteína para realizar el diagnóstico, salvo en la enfermedad de la HbH en la que se

puede detectar la HbH o la Hb Bart por HPLC o EEF o también mediante su precipitación en forma de cuerpos de inclusión en los hematíes con tinciones supravitales como el azul de cresil brillante. Por tanto, en las α^+ talasemias bien heterocigotos u homocigotos y las α^0 bien por delección o no delección habrá que recurrir a estudios moleculares para su diagnóstico.

2.4.3. Diagnóstico de certeza (estudio molecular):

- **Mutaciones puntuales:** el estudio molecular se puede realizar por diferentes técnicas derivadas de la PCR:
 - **PCR-ARMS** en la que se utilizan primers mutados y no mutados para la mutación que se esté estudiando.
 - **PCR-RFLP** en los casos en los que las mutaciones provoquen la aparición o desaparición de zonas específicas de corte determinadas por enzimas de restricción.
 - **Amplificación por PCR** de un segmento del gen β , realizando una electroforesis en geles de gradiente desnaturizante para determinar si en esos fragmentos hay mutaciones.
 - **Secuenciación directa del gen:** se pueden estudiar todas las mutaciones puntuales.
- **Delecciones:** el estudio se puede realizar:
 - **Por southern blot:** utilizando diferentes enzimas de restricción que den lugar a grandes fragmentos de ADN y sondas complementarias para reconocer los fragmentos obtenidos con las enzimas de restricción.
 - **Por PCR gap:** utilizando primers que flanquean los puntos de corte de las delecciones.
 - **Por MLPA:** utilizando múltiples sondas que se pueden unir a diferentes zonas a lo largo de todo el clúster y solo se amplifican si se han unido a estas zonas específicas.⁽¹⁴⁾
- **Utilidad del estudio molecular:** no sólo nos va a confirmar la presencia de una forma severa (talasemia mayor o talasemia intermedia) sino que nos va a permitir establecer un pronóstico que nos permita planificar cómo debemos manejar en un futuro las posibles complicaciones de los pacientes. En este mismo sentido, el estudio molecular es necesario para identificar pacientes en la fase presintomática que, en el despistaje neonatal, presentan una alta sospecha de padecer una forma grave. Aunque no siempre el genotipo se correlaciona con el fenotipo, en la mayoría de las ocasiones la identificación de la lesión molecular nos va a permitir realizar un consejo genético adecuado y desarrollar programas de control, que han demostrado ser eficaces en la reducción de los nacimientos de niños afectados en el caso de la β -talasemia. El estudio molecular es indispensable para realizar el diagnóstico prenatal en las primeras semanas de la gestación y permite, además, la posibilidad de poder realizar un procedimiento de fecundación in vitro (FIV) para seleccionar embriones sanos que no presenten la talasemia y que puedan servir como donantes HLA-idénticos para un hermano afecto, ampliando las posibilidades de trasplante que puede tener un paciente.

3. SEGUIMIENTO. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

3.1. REQUISITOS PARA EL SEGUIMIENTO

Los pacientes diagnosticados de TM o TI deberían seguirse estrechamente e idealmente con un abordaje multidisciplinar, lo cual implicaría:

- **Si existe una urgencia:**
 - Poder tener acceso a un hospital local cercano al domicilio con guías específicas para el tratamiento de procesos agudos.
 - Posibilidad de traslado de enfermos graves a un centro con Unidad de Cuidados Intensivos y cirugía pediátrica.
- **Si se produce una hospitalización:**
 - Atención por pediatra o hematólogo especializados.
 - Acceso a enfermería especializada.
 - Posibilidad de pruebas de imagen: ecografía, TC, resonancia magnética (RM) T2*, ecocardiografía.
 - Acceso a otros especialistas pediátricos (digestivos, endocrinos, cardiólogos, cirujanos, anestesistas, intensivistas, equipos de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos) y a obstetras y medicina fetal.
 - Conexión con unidades de Hematología de adultos.
 - Existencia de un Banco de sangre.
- **En el seguimiento ambulatorio:**
 - Posibilidad de realizar un seguimiento por otros especialistas pediátricos (endocrinos, digestólogos, cardiólogos, cirujanos...).
 - Posibilidad de realizar pruebas complementarias como RM T2*.
 - Atención por enfermera especializada, psicólogo, genetista, trabajador social y educadores de apoyo ante dificultades cognitivas.
 - Conexión con pediatra de atención primaria y con grupos de soporte (asociaciones de afectados).
 - Los padres deben tener unas instrucciones claras sobre cuándo acudir a su pediatra de atención primaria y cuándo ir al hospital (véase capítulo 19.3).
 - Dependiendo del tipo de talasemia, los requerimientos transfusionales y la necesidad de tratamiento se revisarán con mayor o menor frecuencia.

3.2. EVALUACIÓN

3.2.1. Inicial

Antes de la primera transfusión:

- Hemograma, bioquímica completa, pruebas de coagulación, inmunoglobulinas,

estudio del metabolismo del hierro.

- Realizar fenotipado o genotipado eritrocitario completo.
- Se debe haber vacunado de virus hepatitis B antes de la primera transfusión y monitorizar regularmente los títulos de anticuerpos. Es recomendable vacunar de hepatitis A (véase capítulo 12).
- El estudio familiar (tanto de la enfermedad como de HLA) y el diagnóstico genético son recomendables en una fase precoz tras el diagnóstico.
- Se pueden descartar causas de acentuación de la anemia: niveles de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6PDH), ácido fólico y otros déficits nutricionales dependiendo del criterio clínico.

3.2.2. En cada visita

- Anamnesis minuciosa (palidez, ictericia, alimentación inadecuada, irritabilidad, disminución de actividad, tendencia a la somnolencia...).(15) Comprobar, en caso de recibir tratamiento, su correcto cumplimiento. Comprobar que el calendario de vacunaciones esté al día.
- Exploración física, incluyendo peso y altura (calculando percentiles con curva pondero-estatural), visceromegalias, prominencia huesos faciales u otras anormalidades óseas, descartar úlceras cutáneas.
- Hemograma. En caso de tratamiento quelante con deferiprona (véase capítulo 5).(1,10)
- Bioquímica hepática, renal y ferritina en cada transfusión. En caso de iniciar quelación con deferasirox, se debe monitorizar la función renal, tanto glomerular como tubular (creatinina sérica, ácido úrico, Ca, fósforo, iones, gasometría, calciuria, RTP, excreción fraccional de Na y K, glucosuria; al menos cada 3 meses)(16) y transaminasas.(1,15)
- Consejo genético a los adolescentes. Comentar con los niños el posible retraso puberal; si no hay signos puberales a los 13 años en niñas o 14 años en niños remitir a Endocrinología. En niñas, revisión ginecológica si relaciones sexuales.

3.2.3. Anualmente(1,15 17)

- Calcular el requerimiento transfusional anual para detectar hiperesplenismo. Se requiere recoger el peso, la cantidad transfundida en cada visita y hemoglobina pretransfusional.
- Reflejar en la anamnesis el rendimiento escolar. Valoración psicosocial.
- Función cardíaca: conviene comenzar a monitorizar desde los 7-8 años con ECG de 12 derivaciones, ecocardiograma, monitor Holter 24 horas (solo si sospecha clínica de arritmias) y RM cardíaca T2*, que puede detectar acumulación de hierro preclínica.(17)
- Debe determinarse la velocidad de regurgitación tricuspídea (TRV) para descartar hipertensión pulmonar a partir de los 8 años, sobre todo en: pacientes

con TI y HbE/ β -talasemia, esplenectomizados, pacientes nunca o mínimamente transfundidos, pacientes con plaquetas $\geq 500 \times 10^9/l$, elevado número de células rojas nucleadas ($\geq 300 \times 10^6/l$); pacientes con Hb < 9 g/dl o marcadores de hemolisis elevados, pacientes con sobrecarga férrica (≥ 5 mg Fe/ g peso seco o ferritina sérica ≥ 800 ng/ml), pacientes con historia de trombosis o pacientes con otros factores de riesgo convencionales para la hipertensión pulmonar. TRV es patológico si $> 2,5$ m/s. En ese caso, debe confirmarse con un cateterismo cardiaco (véase capítulo 10). Sería también recomendable descartar tromboembolismo pulmonar (gammagrafía de ventilación perfusión o TC helicoidal).⁽³⁾ Se debe remitir a un cardiólogo.

- Evaluar función pancreática (glucosa en ayunas y a las dos horas de sobrecarga), tiroidea (TSH, T4 libre) y paratiroidea (PTH).
- Calcio sérico, calcio iónico, vitamina D3, fosfatasa alcalina.
- Microelementos: zinc, cobre y selenio (si están bajos pueden indicar sobrequelación).^(17,18)
- Vitaminas B1, B6, B12, C, E y A; piridoxina, carnitina, homocisteína.⁽¹⁷⁾
- Sistemático de orina.
- Densitometría ósea desde los 10 años (aproximadamente cada 2 años) y radiografía de carpo para valorar la edad ósea (anual a partir de los 5 años según criterio clínico).
- Monitorizar desde los 8-10 años: LH, FSH, IGF-1 e IGF-BP3, estradiol o testosterona.⁽¹⁸⁾
- Desde los 10 años: test de tolerancia a la glucosa para la detección precoz de la resistencia a insulina, para identificar estados diabéticos o prediabéticos secundarios a destrucción pancreática.
- Si hay descenso de talla o curva de crecimiento ($> 5\%$) o edad ósea retrasada, considerar: estimulación con GH, niveles IGF-1, IGF-BP3, toxicidad por deferoxamina (DFO), otros desajustes hormonales y nutricionales.⁽²⁾ Realizar perfil tiroideo y celíaco.
- Pacientes con enfermedad endocrina u osteoporosis deben ser remitidos a Endocrinología.
- Revisión oftalmológica.⁽¹⁸⁾
- Audiometría.⁽¹⁸⁾
- RM T2* para determinar la sobrecarga hepática de hierro y, a partir de los 10-12 años, también cardiaca (sobre todo en casos de mala quelación hepática). En pacientes con talasemia no dependientes de transfusión, se realizará RM hepática a partir de los 10 años, pudiendo realizarse a intervalos de 1-2 años.^(3,19)
- En caso de alta sospecha de fibrosis hepática (rara en pediatría): α -fetoproteína anual en pacientes cirróticos,⁽³⁾ monitorización si es posible de Elastografía transitoria (Fibroscan) anualmente en pacientes con concentración hepática de hierro ≥ 5 mg Fe/ g peso seco o con niveles de ferritina ≥ 800 ng/ml, para identificar fibrosis hepática.⁽³⁾
- En caso de transfusión, serologías cada año para VIH, Virus Hepatitis B, Virus Hepatitis C. En caso positivo, se recomienda test confirmatorio con PCR.

- Los pacientes que tengan enfermedad hepática deberían referirse al hepatólogo y/o infectólogo según el origen.
- Revisión en odontopediatría desde los 5 años.

3.3. OTRAS RECOMENDACIONES

- **Preesplenectomía:** se recomienda la vacunación al menos seis semanas antes de las vacunas antineumocócica, meningocócica y *Haemophilus influenzae* b. Tras la cirugía, penicilina diaria profiláctica durante la infancia y probablemente indefinida.⁽²⁰⁾ Se recomienda vacunación antigripal anual (véase capítulo 13).
- **Suplementos:**
 - El suplemento con **vitamina C** (2-4 mg/kg/d) solo está recomendado en aquellos pacientes en tratamiento con DFO, coincidiendo con su administración. Se debe iniciar varias semanas después de haber comenzado el tratamiento quelante.⁽¹⁷⁾
 - Se aconseja un suplemento diario con 1 mg de **ácido fólico** en TI y TM⁽²⁰⁾ (aunque los pacientes con TM en régimen hipertransfusional no suelen precisarlo).⁽¹⁰⁾
 - Puede ser necesaria la suplementación con **zinc** en pacientes con dosis altas de quelación y especialmente con el empleo de Deferiprona.⁽²⁰⁾
- **Prevención de osteoporosis:** se recomienda la abstención de fumar, dieta rica en calcio, corrección del hipogonadismo y ejercicio de forma regular. Los suplementos con calcio deben usarse con precaución por el riesgo de litiasis renal⁽¹⁰⁾ (véase capítulo 9).
- **Evaluación de posible trombosis o enfermedad cerebrovascular:** en situaciones de riesgo, especialmente en pacientes con TI, esplenectomizados, nunca o mínimamente transfundidos, pacientes con plaquetas $\geq 500.000/\text{mm}^3$, contaje elevado de hematíes nucleados ($\geq 300.000/\text{mm}^3$), con Hb < 9 g/dl, con historia de hipertensión pulmonar, con sobrecarga de hierro (concentración de hierro hepático ≥ 5 mg Fe/ g peso seco o ferritina ≥ 800 ng/ml), con historia personal o familiar de trombosis, pacientes con otros factores de riesgo de trombosis o enfermedad cerebrovascular.^(3,20) No está claramente establecido cuándo sería necesario realizarlo.
- **Salud mental:** tener en cuenta y asesorar a los pacientes y sus familias trabajando:^(3,19)
 - **A nivel del paciente:** en la concepción de uno mismo, ayudar a entender y aceptar su enfermedad, implicar al paciente en su tratamiento para ser responsable y autónomo.
 - **A nivel de la familia:** ayudar a aceptar la situación de la enfermedad de sus hijos, promocionar los encuentros con otros padres, proporcionar consejo genético/planificación familiar, apoyo en la crisis de la adolescencia.
 - **A nivel de la comunidad:** integración en la sociedad, campañas de información (véase capítulo 17).

Tabla resumen del programa de evaluación clínica y analítica.
Modificado de⁽¹⁷⁾

Categoría	Variables de estudio	Intervalo en meses				Según indicación clínica	Inicio	Comentarios
		1	3	6	12			
Crecimiento y desarrollo	Talla Talla sentado Peso Velocidad de crecimiento Estadio Tanner Perímetro cefálico	•	•	•	•			En >10 años Cada 2 meses primeros 2 años
Hematología	Hemograma + retics T. Coombs indirecto T. Coombs directo	• •				•		
General	HLA ADN (genes α y β) Fenotipo eritrocitario Vol. de CH trasfundido			•	•		• • •	
Fe y toxicidad	Ferritina Fe hepático (RM o biopsia) Audición Visión + Eval. Oftalmol. Fe, IST	•			•	• • •		Si hepatitis: biopsia
Afectación hepática	GOT, GPT Bilirrubina (T y D) Serología VHB PCR VHB Serología VHC PCR VHC VIH TP, TPTA Albúmina Ecografía hepática Biopsia hepática	• •	•		• • • • • • • •	• • • •	• • • •	Si hepatitis activa o sin dco. Si serología (+) o hepatitis sin diagnóstico Si hepatitis: cada 12 m. Si sobrecarga hepática de Fe o ferritina >1.000 TM (>800 TI)

**Tabla resumen del programa de evaluación clínica y analítica.
Modificado de⁽¹⁷⁾**

Categoría	Variables de estudio	Intervalo en meses				Según indicación clínica	Inicio	Comentarios
		1	3	6	12			
Bioquímica	Panel bioquímico Orina elemental Vit. B1, B6, B12, C, A, E Homocisteína, carnitina, piridoxina Zc, Cu, Se		•	•	•			Si bajos indican sobrequelación
Endocrino	TSH, T4 libre, T3 PTH Ca, Ca _{iónico} , vit. D3, F. Alc. Glucosa ayunas Test tolerancia glucosa IGF-1, IGF BP-3 LH-ICMA FSH Estradiol, Testosterona			•	•	•		Empezar a los 5 años Empezar a los 5 años Empezar a los 5 años Empezar a los 5 años A partir de los 10 años Si dismin. Veloc. Crecimiento. Si retraso puberal (12 años en niñas y 14 años en niños) Ídem
Cardiológico	EKG, Ecocardio Holter RM				•	•		A partir de los 7-8 años A partir de los 7-8 años
Dental y óseo	Dental Valorac. Odontopediatría Densitometría Rx de muñeca izda.				•	•		A partir de los 5 años A partir de la adolescencia A partir de los 5 años o antes si ↓ velocidad de crecimiento ²

1: Densitometría bianual. 2: Antes de los 5 años si tratamiento con deferoxamina.

4. TRANSFUSIÓN

La transfusión tiene un papel central en el tratamiento de la talasemia, pero también es el origen de muchas de las complicaciones que sufren los pacientes con formas graves de esta enfermedad.

4.1. BENEFICIOS DE LA TRANSFUSIÓN

4.1.1. En la talasemia mayor: sin un soporte transfusional continuo, más del 85% de los pacientes con talasemia mayor morirían antes de los 5 años de vida por causa de la anemia.

Los pacientes en régimen transfusional mejoran el crecimiento y desarrollo, reducen la hepatoesplenomegalia y las deformidades óseas, de forma que en los países desarrollados rara vez se observa el fenotipo talasémico.⁽²¹⁾ La transfusión revierte las complicaciones derivadas de la hematopoyesis ineficaz (deformidades esqueléticas, osteopenia o focos de hematopoyesis extramedular) y de la hemólisis crónica (esplenomegalia, hipercoagulabilidad, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca). Lamentablemente, este beneficio es a expensas de un notable aumento en la sobrecarga de hierro. Cada unidad de sangre contiene unos 250 mg de Fe, lo que supera más de 100 veces la capacidad de eliminación diaria de este metal, de ahí que sin una terapia quelante, estos pacientes desarrollarían una hemosiderosis con insuficiencia cardíaca antes de los 10 años.

Con el desarrollo de una sangre cada vez más segura, gracias al uso de donantes voluntarios, estudios serológicos y test genómicos altamente sensibles, el riesgo de transmisión de virus relacionados con la transfusión en países desarrollados es ahora extraordinariamente bajo.⁽²²⁾ Además, la leucodepleción de la sangre ha contribuido a disminuir sensiblemente el número de reacciones transfusionales y, por último, el desarrollo de una terapia quelante oral eficaz ha mejorado notablemente la calidad de vida de estos pacientes.⁽²¹⁾

Con estas medidas, la mayoría de los pacientes llegan a la edad adulta de manera que la expectativa de vida no se conoce aún, pues los pacientes nacidos entre el año 1985 y el 2000, que son los que se han beneficiado especialmente de todas estas medidas, aún no han alcanzado la cuarta o quinta década de vida.⁽²³⁾

4.1.2. En la talasemia intermedia: la mayor esperanza de vida de la talasemia mayor ha contribuido a eliminar la brecha de supervivencia que existía entre ambas patologías y permite hoy comparar el cuadro clínico de adultos con talasemia mayor y talasemia intermedia de la misma edad.

Las complicaciones de la enfermedad son mucho más frecuentes en pacientes con talasemia intermedia que no han recibido un régimen transfusional continuo.

Además, cuando se inician las transfusiones en la edad adulta, la mayoría de estas complicaciones solo revierten parcialmente. Este hecho, junto al desarrollo de los quelantes orales, ha contribuido a replantear la transfusión en casos moderados de talasemia intermedia.⁽²⁴⁾

Los pacientes con talasemia intermedia tienen más incidencia de trombosis, hipertensión pulmonar, focos de hematopoyesis extramedular, úlceras cutáneas y colelitiasis. Además, la mayoría de estas complicaciones aumentan con la edad y se acentúan con la esplenectomía.^(25,26)

Frente a sus indudables ventajas, la transfusión en la talasemia intermedia tiene un riesgo especialmente alto de aloinmunización, sobre todo cuando se inicia después de los 12 meses de edad,⁽²⁷⁾ o cuando se realiza durante el embarazo.^(28,29)

4.2. TERAPIA TRANSFUSIONAL

4.2.1. Talasemia mayor

Los objetivos de la transfusión en esta enfermedad incluyen la corrección de la anemia, la supresión de la eritropoyesis y la inhibición de la absorción intestinal del hierro. Los regímenes de hipertransfusión y supertransfusión conseguían esos objetivos, pero a expensas de una notable sobrecarga férrica, por este motivo han sido suplantados por otros cuyo objetivo es mantener la Hb entre 9 y 10,5 g/dl. Esta pauta consigue una adecuada supresión medular con menos tasas de sobrecarga férrica.⁽³⁰⁾

• **Antes de iniciar la primera transfusión:**

- Debe confirmarse el diagnóstico de talasemia mayor o intermedia (véase capítulo 2).
- Se debe realizar un fenotipo eritrocitario completo.
- Se debe administrar ácido fólico (para descartar que no esté contribuyendo a la gravedad de la anemia).
- Realizar serologías al inicio y de forma seriada (véase capítulo 3).
- Se debe verificar que el paciente ha sido vacunado frente al VHB.

• **Cuándo iniciar la primera transfusión:**

- El nivel de hemoglobina no debe ser el único indicador para iniciar terapia transfusional, excepto con anemia grave (Hb < 5 g/dl).⁽²⁰⁾
- La primera transfusión se realiza cuando la Hb es menor de 7 g/dL, tras un periodo de observación de al menos dos semanas verificando que no haya otras causas de anemia añadidas como infecciones, déficit de ácido fólico, hemorragias o coexistencia de déficit de glucosa-6-PDH^(10,15) o asociada a problemas clínicos. Este periodo de observación es especialmente importante cuando el paciente debuta después del primer año de vida.⁽¹⁵⁾

• **Cuándo iniciar la pauta de transfusiones regulares:**

Todas las guías coinciden en que la decisión de iniciar una terapia transfusional regular no debe basarse exclusivamente en la anemia.⁽³¹⁾ La presencia de síntomas y signos de anemia severa (como el retraso en el crecimiento, las fracturas o deformidades óseas, los signos de hematopoyesis extramedular, la esplenomegalia masi-

va, la insuficiencia cardiaca, el cansancio y la desnutrición) junto a la incapacidad para mantener una Hb >7g/dl indican que el niño se beneficiará de una pauta transfusional periódica.

• **Qué sangre hemos de transfundir:**

En nuestro país, todos los hemocomponentes proceden de donantes altruistas y no remunerados, que han sido testados por métodos muy sensibles frente a los principales agentes infecciosos transmitidos por la transfusión (Tabla 4.1).

Tabla 4.1. Determinaciones analíticas obligatorias en la donación de sangre (Real Decreto 1088/2005 BOE 225 del 20/09/2005)
Grupo sanguíneo ABO y Rh (D).
Escrutinio de anticuerpos irregulares antieritrocitarios.
Pruebas para la detección de agentes infecciosos:
<ul style="list-style-type: none"> • Sífilis: pruebas serológicas. • Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (VHB). • Anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana I/II (VIH). • Anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC). • Detección genómica directa del VHC. • Otras pruebas que se consideren necesarias para detectar portadores de otros agentes infecciosos, en determinados donantes, por sus circunstancias epidemiológicas concretas.

Todos los hemocomponentes deben ser leucodeplecionados mediante filtrado predepósito que garantiza la presencia de menos de 1×10^6 leucocitos/unidad. Para la preparación de concentrados de hematíes se utiliza como solución aditiva el SAG manitol. Los estándares deben garantizar un contenido de Hb no inferior a 40 g por unidad con una mínima hemolisis (<0,8 % de la masa eritroide al final del periodo de conservación).

Los pacientes con talasemia deben transfundirse con concentrados de hematíes leucodeplecionados de menos de dos semanas de antigüedad.

• **Consideraciones respecto a otros hemocomponentes especiales:**

- Los pacientes con talasemia no precisan sangre irradiada, la única excepción son los casos de transfusión familiar, pero estas transfusiones por otra parte no son recomendables en ningún caso.
- Los hematíes lavados sólo deben usarse en casos de reacciones alérgicas de repetición pues suponen un riesgo añadido de infección generado durante el procesamiento de lavado.⁽³²⁾
- Los hematíes congelados aumentan la sobrecarga de hierro porque algunos hematíes se destruyen en el proceso de congelación. Su uso se reserva para aquellos pacientes aloinmunizados en los que resulta difícil encontrar sangre compatible.⁽³³⁾

- La transfusión de neocitos o la eliminación de los gerontocitos no se han mostrado útiles para disminuir la sobrecarga de hierro y suponen un encarecimiento injustificado de la transfusión.⁽³⁴⁾
- Transfusión de productos de donantes CMV negativo. Actualmente los componentes leucodeplecionados pueden transfundirse como alternativa a estos productos en receptores CMV negativos que requieren su uso (por ejemplo, candidatos a trasplante).

- **Pruebas de compatibilidad:**

En todos los casos debe seleccionarse sangre ABO y D compatible y realizarse un escrutinio de anticuerpos irregulares y una prueba cruzada pretransfusional, esta última prueba es necesaria en todos los pacientes aloinmunizados. Se debería emplear como mínimo sangre del mismo fenotipo Kell y Rh completo (CcDdEe) para evitar posterior aloinmunización (véase más adelante).

- **Objetivo transfusional:**

El objetivo debe ser mantener una Hb pretransfusional entre 9 y 10,5 g/dl evitando las cifras postransfusionales superiores a 14 g/dl. Para ello se administran entre 10-20 ml/kg en cada transfusión a un ritmo de 5 ml/kg/h en un periodo de 2 a 3 horas. Las transfusiones se repiten periódicamente cada 2 a 4 semanas. El tiempo máximo de transfusión no debe sobrepasar las 4 horas por el riesgo de contaminación. Si el paciente tiene insuficiencia cardiaca o una anemia grave (Hb <5 g/dl), se debe transfundir a una velocidad no superior a 2 ml/kg/hora y puede ser necesario administrar las transfusiones en alícuotas de 5 ml/kg hasta alcanzar una Hb de 9 g/dl para no precipitar o acentuar la insuficiencia cardiaca ni sobrepasar las cuatro horas de transfusión.⁽¹⁵⁾

Para conseguir el objetivo transfusional se puede emplear la fórmula:

$[(\text{Hb deseada} - \text{Hb actual}) \times \text{kg de peso} \times 3] / \text{Hcto del concentrado de hematíes.}^{(35)}$

- **Procedimiento de transfusión:**

La transfusión debe realizarse siempre en el ámbito hospitalario. Se transfundirá con un sistema estéril que contenga un filtro de macroagregados adecuado. Con la excepción del suero salino al 0,9%, en ningún caso se añadirán medicamentos o soluciones a la sangre.

- **Evaluación de la eficacia del régimen transfusional:**

Durante la primera década, un crecimiento normal es el mejor índice para saber si el régimen transfusional que estamos administrando es el adecuado. Un régimen adecuado de transfusión se asocia a menos de 5 eritroblastos/100 leucocitos. Hay que tener en cuenta que en la adolescencia, la aparición de un fallo en el crecimiento puede reflejar más un problema endocrinológico que un régimen transfusional insuficiente.⁽³²⁾

Se debe monitorizar el peso de la sangre transfundida en cada visita y el número de transfusiones anuales para identificar pacientes con mayor consumo de sangre. Unas necesidades transfusionales superiores a 200-250 ml de CH por kg de peso y año deben hacernos sospechar la presencia de aloinmunización o hiperesplenismo. Las pautas transfusionales adecuadas han disminuido la esplenomegalia por “hipertrofia de trabajo” en estos pacientes, además el miedo a las complicaciones cada

vez más conocidas de la esplenectomía han contribuido a retrasar cada vez más la edad y también a disminuir el número de esplenectomías en los pacientes con talasemia transfusión-dependientes.⁽³⁶⁾ En la actualidad el aumento de los requerimientos transfusionales no se considera una indicación para la esplenectomía si se dispone de una terapia quelante adecuada y eficaz²⁶ (véase capítulo 5).

4.2.2. Talasemia intermedia

Las talasemias intermedias pueden dividirse en tres grupos: leve, moderada o grave en función de la severidad de la anemia, la edad de presentación, el retraso en el crecimiento, la hiperplasia medular, la esplenomegalia y las necesidades transfusionales⁽³⁷⁾ (véase capítulo 15). Excepto las formas más leves, la transfusión resulta necesaria en casi todos los pacientes en algún momento de su vida.

Antes de administrar la primera transfusión, deberán seguirse las mismas precauciones indicadas anteriormente en el caso de la talasemia mayor.

Para la indicación de la transfusión en la talasemia intermedia véase el capítulo 15.

4.3. EFECTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSIÓN

Los efectos adversos asociados a la transfusión se clasifican en agudos o *reacciones transfusionales* (que ocurren durante la transfusión u horas después de la misma) y retardados o *enfermedades relacionadas con la transfusión* (que aparecen días, meses e incluso años después de la transfusión) (Tabla 4.2). Estos efectos secundarios pueden clasificarse según tengan o no una patogenicia inmune.

4.3.1. Aloinmunización eritrocitaria. En los últimos 20 años, el riesgo de aloinmunización ha permanecido constante mientras disminuían drásticamente otros riesgos asociados a la transfusión. Los anticuerpos antieritrocitarios se detectan en las pruebas de compatibilidad o en el escrutinio de anticuerpos irregulares que se hacen antes de la transfusión. Con frecuencia estos anticuerpos se comportan de forma evanescente, desapareciendo casi la mitad de ellos en un periodo de 6 meses, lo que supone un riesgo de producir una reacción hemolítica transfusional tardía (RHTT) al no detectarse en los estudios serológicos. Por este motivo todo anticuerpo desarrollado por un paciente debe quedar reflejado en su historia transfusional y, si se trata de un anticuerpo clínicamente significativo, debe ser respetado indefinidamente aunque haya desaparecido.⁽⁴⁰⁾

En las talasemias la frecuencia de aloinmunización es muy variable dependiendo de la población que se estudie y oscila entre el 4% y el 37% (una frecuencia muy superior a la de la población general transfundida, que oscila entre el 1% y el 4%).⁽⁴¹⁾

Tabla 4.2. Efectos adversos de la transfusión. Modificado de⁽³⁸⁾	
COMPLICACIONES AGUDAS	COMPLICACIONES RETARDADAS
De origen inmunológico	De origen inmunológico
<i>Reacción hemolítica aguda +</i>	Reacción hemolítica retardada +
<i>Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI) +</i>	Aloinmunización frente a hematíes, plaquetas, leucocitos o proteínas plasmáticas. ++
Reacción alérgica ++ o <i>Anafilaxia</i>	Púrpura postransfusional
Reacción febril no hemolítica ++	EICH Postransfusional
Púrpura Postransfusional “aguda”	¿Inmunomodulación?
De origen no inmunológico	De origen no inmunológico
<i>Contaminación bacteriana</i>	<i>Hemosiderosis transfusional</i> ++
<i>Sobrecarga circulatoria</i> ++	Transmisión de agentes infecciosos*
Hemólisis no inmune	HIV (1 cada 2 ó 3 millones)
Reacciones hipotensivas	VHC (1 cada 1 ó 2 millones)
	VHB (1 cada 100.000 ó 200.000)
	HTLV I-II (1 cada 640.000)

Las reacciones más frecuentes se gradúan en número de episodios por transfusión de la siguiente forma: ++ (<1/500) + (<1/5.000) y el resto (<1/50.000). Las reacciones graves se indican en cursiva y negrita. *Incidencia por bolsa transfundida referida a la población de EE. UU.³⁹ EICH: Enfermedad del Injerto Contra el Huésped.

- **La incidencia de aloinmunización depende de varios factores:**

- **De la capacidad inmunógena del antígeno.** Los antígenos del sistema Rh y Kell suponen el 90% de las aloinmunizaciones detectadas en pacientes con talasemia o drepanocitosis. En concreto, después del antígeno D, los antígenos c, E y K son los más inmunógenos y suponen el 60% del total. Las variantes genotípicas del Rh no parecen jugar ningún papel en la incidencia de aloinmunización en pacientes talasémicos a diferencia de lo que ocurre en la drepanocitosis.⁽⁴²⁾
- **De la capacidad de respuesta inmune del receptor.** Esta capacidad es independiente de la enfermedad de base y parece estar ligada a determinados Ag HLA DR.⁽⁴³⁾
- **De las diferencias étnicas con la población de donantes.** Por ejemplo, entre individuos de raza negra es frecuente la aloinmunización frente a antígenos

del sistema Duffy, mientras que entre los de origen chino la aloinmunización es más frecuente contra antígenos del grupo Miltenberger (que son glicoproteínas pertenecientes al grupo MNS).⁽⁴⁴⁾ Este dato hay que conocerlo porque los hematíes que usamos en Occidente para el escrutinio de anticuerpos no permiten detectar esta última especificidad.

- **Del tipo de tratamiento.** El riesgo de aloinmunización es mayor cuantas más transfusiones recibe el paciente y también es mayor en pacientes esplenectomizados.⁽⁴⁵⁾ Por el contrario, el haber recibido la primera transfusión a una edad muy temprana (menos de 1 ó 3 años, según los estudios) disminuye el riesgo de aloinmunización.⁽²⁷⁾
- **De las características del concentrado de hematíes.** Así, desde que se utilizan hematíes leucodeplecionados, la incidencia de aloinmunización ha disminuido aunque esta relación no haya sido probada estadísticamente⁽⁴⁵⁾. Otro factor a tener en cuenta es la edad de la bolsa, pues parece que el depósito prolongado más de 14 días al aumentar la Hb libre y consecuentemente el hierro libre originan inflamación y predisponen a la aloinmunización. Esta relación se ha demostrado en un modelo murino pero no en humanos.⁽⁴¹⁾
- **Estrategias para prevenir la aloinmunización.**
La política de tipaje y compatibilidad parece tener un papel importante aunque sobre eso no hay acuerdo.⁽⁴²⁾
 - Se recomienda que el tipaje incluya nivel 1 (ABO-RhD) y también nivel 2 (Fenotipo Rh y Kell). Esto disminuye la incidencia de aloinmunización en un 50%. La disminución llega al 70% cuando se tipan también los antígenos S, Fy^b y JK^b, pero se dificulta la política transfusional.
 - La política de “tipaje perfecto” debe ser muy individualizada y solo es aplicable para pacientes aloinmunizados frente a múltiples antígenos. En estos casos, así como en los pacientes que desarrollan autoanticuerpos, el tipaje molecular puede ser útil.
 - En casos de aloinmunización múltiple o en pacientes que han desarrollado un síndrome hiperhemolítico –véase RHTT–, puede intentarse una inmunomodulación con inmunoglobulina IV, corticoides e incluso con rituximab.⁽⁴⁶⁾
- **Autoinmunización:**
En pacientes con talasemia la incidencia de autoanticuerpos oscila entre un 4,9% y un 21%. Estos autoanticuerpos son mucho más frecuentes en pacientes previamente aloinmunizados y suponen un grave problema transfusional ya que se trata habitualmente de panaglutininas que hacen casi imposible encontrar sangre compatible. En estos casos deben seguirse las pautas terapéuticas propuestas en casos de AHAI.⁽⁴⁷⁾

4.3.2. Descripción de las principales reacciones transfusionales:

- **Reacción febril no hemolítica:** se debe a la presencia de citoquinas en el producto transfundido liberadas por los leucocitos o las plaquetas, principalmente durante el periodo de almacenamiento. Su incidencia ha disminuido notablemente desde que se utilizan hemocomponentes con leucodepleción predepósito.

Presentan fiebre durante la transfusión o hasta dos horas después. Puede acompañarse de escalofríos pero no hay hipotensión ni *shock*, lo que las diferencia de otras reacciones febriles mucho más graves. Se trata con antipiréticos como el paracetamol.⁽⁴⁸⁾

- **Reacciones alérgicas:** se deben a la existencia de alguna sustancia en el producto transfundido: proteínas, fármacos, etc. a la cual el receptor es alérgico. La sintomatología es muy variada, desde manifestaciones cutáneas como la urticaria (habones o eritema generalmente pruriginosos) hasta reacciones más graves como el broncoespasmo. En general, responden bien al tratamiento con antihistamínicos.
- **Reacciones anafilácticas:** pueden aparecer en pacientes con déficit de IgA (incidencia 1/2.500 en europeos) y también en pacientes con déficit de haptoglobina (incidencia 1/1.000-4.000 en japoneses y no detectado en otras razas). Los síntomas incluyen broncoespasmo, edema laríngeo y periorbital, vómitos, urticaria y conjuntivitis. Puede aparecer hipotensión, disnea, dolor torácico vómitos y dolor abdominal. El tratamiento consiste en administrar *adrenalina intramuscular* (solución al 1/1.000): 0,01 ml/kg (hasta un máximo de 0,5). Puede repetirse la dosis a intervalos de 5 minutos si es necesario. Pueden asociarse antihistamínicos, corticoides, oxigenoterapia, broncodilatadores inhalados e infusión de líquidos para mantener la tensión arterial (TA). En caso de precisar más transfusiones, estos pacientes solo podrán recibir hemocomponentes lavados o procedentes de donantes con deficiencia de IgA.⁽⁴⁹⁾
- **Reacción hemolítica aguda:** la causa más frecuente es la incompatibilidad ABO debida a errores de identificación en cualquiera de las fases de la cadena transfusional. Su incidencia es de 1/76.000 y tiene una mortalidad de 1 de cada 1.800.000 transfusiones.⁽⁵⁰⁾ Los anticuerpos anti A/B generan hemólisis intravascular y activan la coagulación y el complemento desarrollando finalmente una insuficiencia renal. El paciente suele referir escozor en la vía de infusión, dolor torácico o lumbar, náuseas y vómitos, oliguria con orinas oscuras, taquicardia, hipotensión, disnea, escalofríos, fiebre, sangrado e incluso *shock*. En la analítica aparece hemoglobinemia, hemoglobinuria, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la creatinina, coagulación intravascular diseminada y test de Coombs directo positivo. El tratamiento consiste en mantener la vía endovenosa y administrar soluciones cristaloides para prevenir la hipotensión y el fracaso renal. La perfusión renal debe ser monitorizada con la administración de líquidos y el uso de diuréticos como la furosemida. Valorar el uso de soporte inotrópico si se prolonga la hipotensión y plasma o plaquetas si hay coagulopatía. Según la situación del paciente, debe valorarse el ingreso en UCI.
- **Reacción hemolítica transfusional tardía (RHTT):** es una reacción hemolítica que ocurre por lo general una o dos semanas después de la transfusión. Se debe a la presencia de aloanticuerpos que no son detectados en las pruebas pretransfusionales –véase aloinmunización–. Esta RHTT origina un cuadro de hemólisis extravascular moderada con caída de la Hb acompañada de ictericia. Cuando esto ocurre debe repetirse el estudio inmunohematológico para buscar la presencia de

nuevos aloanticuerpos y seleccionar la sangre compatible. En algunos pacientes esta reacción hemolítica tiene especial gravedad desarrollándose lo que se denomina un **Síndrome Hiperhemolítico** cuyas características se resumen en la Tabla 4.3. El síndrome hiperhemolítico fue descrito en la drepanocitosis pero hoy se sabe que aparece también en las talasemias (especialmente en las talasemias intermedias y sobre todo en la $\delta\beta$ -talasemia homocigota). Los hematíes son hemolizados por el macrófago, sobre todo cuando éste se encuentra activado por un proceso inflamatorio o infeccioso. El tratamiento de este síndrome es una auténtica emergencia médica y consiste en restringir las transfusiones e iniciar inmediatamente tratamiento con inmunoglobulinas IV, corticoides y esplenectomía en los casos refractarios.⁽⁵¹⁾

Tabla 4.3. Características del Síndrome Hiperhemolítico. Modificado de Petz *et al.*⁽⁵²⁾

Hemólisis intravascular severa tras la transfusión de sangre
La Hb después de la transfusión, cae por debajo del nivel pretransfusional
Cursa con reticulocitos bajos o disminución de la cifra basal de reticulocitos del paciente
El estudio inmunohematológico es negativo o no explica el cuadro hemolítico
Cuando se detecta un anticuerpo, la transfusión de sangre compatible no evita el cuadro
Las transfusiones empeoran el cuadro que puede ser mortal
La Hb se recupera y aparece reticulocitosis al evitar las transfusiones y añadir esteroides
El cuadro puede recidivar con sucesivas transfusiones

- **Contaminación bacteriana de la bolsa:** es una complicación muy rara debida a bacterias, procedentes en su mayoría de la flora saprofita cutánea existente en la piel del donante. Se caracteriza por la presencia de fiebre alta, escalofríos, hipotensión y *shock* durante la transfusión o inmediatamente después de la misma. Se sospecha por el aspecto de la bolsa y se diagnostica con el hemocultivo. El tratamiento consiste en administrar antibióticos (habitualmente una combinación de cefalosporina de 3ª generación y Teicoplanina o Vancomicina) y medidas de soporte hemodinámico. Cuando se emplea para transfundir una vía central, hay que descartar que se trate de una infección de la vía central porque también puede aparecer fiebre y escalofríos al provocarse una bacteriemia durante la manipulación.
- **Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI):** se caracteriza por la aparición de escalofríos, fiebre, cianosis, hipotensión e insuficiencia respirato-

ria que aparece entre dos y cuatro horas después de la transfusión. La gravedad puede variar desde una caída en la saturación de oxígeno de la sangre hasta un síndrome de pulmón blanco bilateral, la silueta cardiaca normal en la Rx de tórax nos ayuda a diferenciarlo del edema pulmonar por insuficiencia cardiaca. Puede acompañarse de neutropenia. En la patogenia del TRALI, juega un papel preponderante la infusión pasiva de anticuerpos del donante (anti HLA o antileucocitarios) que reaccionan con los leucocitos del receptor. Otros factores como la enfermedad de base del paciente o la infusión de lípidos que se acumulan durante el almacenamiento de la bolsa contribuyen también al desarrollo de esta complicación.⁽⁵³⁾ El tratamiento consiste en oxigenoterapia y, a menudo, es necesaria la intubación endotraqueal. Deben evitarse los diuréticos porque pueden disminuir más el volumen intravascular, que ya está disminuido en esta complicación, y empeorar los síntomas. Los corticoides tienen un dudoso beneficio.

- **Sobrecarga circulatoria:** existe el riesgo de provocar una sobrecarga circulatoria con velocidades de transfusión superiores a 2-4 ml/kg/hora en pacientes con funciones cardiacas o renales comprometidas. En estos casos aparece disnea, taquipnea, tos no productiva, elevación de la presión venosa central, crepitantes bibasales, hipertensión, taquicardia, etc. En definitiva, todo el cortejo de signos de la insuficiencia cardiaca congestiva. Se trata con oxigenoterapia, restricción de líquidos, medidas posturales y diuréticos de asa.
- **Enfermedad injerto contra huésped transfusional:** está causada por linfocitos viables en las unidades de hematíes transfundidos que producen un cuadro muy grave a la 1-4 semanas de la transfusión caracterizado por fiebre, *rash*, disfunción hepática y pancitopenia por fallo medular. Tiene una mortalidad del 90% y se previene con la administración de hemocomponentes irradiados que destruyen los linfocitos del donante. En pacientes inmunocompetentes, como es el caso de la talasemia, esta complicación es excepcional pero podría producirse por la transfusión de hematíes haploidénticos cuando el donante es un familiar y la sangre no ha sido irradiada.

4.3.3. Recomendaciones en caso de reacción transfusional:⁽⁵⁴⁾

Si el paciente desarrolla nuevos síntomas durante o inmediatamente después de la transfusión, esta debe ser interrumpida y se debe mantener la vía con suero salino fisiológico mientras se comprueba la correcta identificación del paciente y de la bolsa, su compatibilidad y el aspecto de la misma.

Los síntomas de una reacción transfusional, como hemos visto, pueden ser muy variados y a veces es difícil distinguir entre reacciones leves y otras que pueden poner en peligro la vida del paciente.

Algunos síntomas deben hacernos sospechar que se trata de una reacción grave. Por ejemplo, cuando la fiebre no cede con los antitérmicos y se acompaña de hipotensión, hemoglobinuria, dolor lumbar o en la zona de punción, sangrado o aspecto anormal de la bolsa, hemos de sospechar una reacción hemolítica grave. Cuando la urticaria se acompaña de hipotensión, disnea, broncoespasmo o edema laríngeo debemos sospechar una reacción anafiláctica.

En caso de sospechar una reacción transfusional grave debe iniciarse tratamiento sintomático de forma inmediata sin retrasarlo a la espera de los resultados de la investigación.

Las reacciones transfusionales graves deben ser notificadas al Sistema Nacional de Hemovigilancia mediante los servicios de transfusión hospitalarios.

Personal de Enfermería → Médico Responsable del Paciente
→ Servicio Transfusional Hospitalario → Banco de Sangre Regional
→ Sistema Nacional de Hemovigilancia.

Según la gravedad de la reacción se procederá a suspender o no la transfusión y a solicitar los estudios complementarios pertinentes en función de los síntomas.

- **Reacción transfusional leve:** en caso de fiebre, prurito o *rash* sin otros síntomas que sugieran gravedad, la transfusión puede continuarse tras disminuir el ritmo de infusión y administrar tratamiento sintomático como el paracetamol para la fiebre y los antihistamínicos para las reacciones alérgicas.
- **Reacciones transfusionales graves.** En función de los síntomas actuaremos de diferente forma:
 - **Disnea grave:** el paciente debe recibir oxigenoterapia con una mascarilla con reservorio y puede usarse salbutamol inhalado si hay sibilancias. En caso de hipotensión debemos elevar las piernas del paciente. Se debe medir la saturación de oxígeno y hacer una radiografía de tórax para diferenciar entre un TRALI y una insuficiencia cardíaca y tratar en consecuencia –véase arriba–. Esta reacción debe notificarse para el estudio de los anticuerpos anti HLA en los donantes implicados y en el receptor.
 - **Síntomas de Anafilaxis:** debemos extraer muestra para medir niveles de IgA y tratar como se indicó más arriba. En caso de confirmarse la deficiencia de IgA, estos pacientes deberán recibir en lo sucesivo hemáties lavados o procedentes de donantes con déficit de IgA.
 - **Fiebre e Hipotensión/Shock:** en estos casos debemos sospechar incompatibilidad ABO o contaminación bacteriana e iniciar tratamiento como se indicó más arriba. En caso de sospechar incompatibilidad ABO por error de identificación, es importante buscar el error complementario para evitar que otro paciente sufra la misma complicación. Estas complicaciones son muy improbables si la reacción es transitoria y el paciente mejora solo con tratamiento sintomático. En algunos pacientes la hipotensión asociada a la transfusión sin otra sintomatología acompañante puede ser debida al tratamiento concomitante con inhibidores de la angiotensina.

- **Recomendaciones en caso de reacciones transfusionales recurrentes:**⁽⁴⁸⁾
 - **Reacciones febriles recurrentes:** es aconsejable premedicar una hora antes con paracetamol y utilizar AINES si predominan los escalofríos o la rigidez. Si se repiten en más de dos ocasiones podemos transfundir hematíes con doble filtración (filtración predepósito en el Banco de Sangre y filtración con filtro antileucocitario en la cabecera del paciente).
 - **Reacciones alérgicas recurrentes:** se aconseja premedicar con loratadina tres días antes de la transfusión. Si se repiten los síntomas debemos usar hematíes lavados. Los hematíes procedentes de donantes con déficit de IgA solo se usarán si se demuestra esta inmunodeficiencia. Considerar alergia al látex y consulta con alergólogo. Los corticoides no se deben emplear para la prevención, solo para el tratamiento.

4.4. CATÉTERES CENTRALES

Catéter central permanente (tipo Port-a-Cath®)

El dispositivo Port-a-Cath® tiene el potencial de facilitar el tratamiento ambulatorio y permitir al paciente una mejor calidad de vida, por lo que se suele implantar en niños con talasemia desde el momento en que se va a iniciar el régimen transfusional.

Observaciones:

- Para pinchar el reservorio siempre se usará una técnica estéril acorde con el protocolo vigente en cada centro.
- Es recomendable aplicar, al menos 30-60 minutos antes de acceder al reservorio, anestésico local tópico en la zona. Observar siempre el estado de la piel sobre el reservorio y la tunelización.
- Evitar pinchar siempre en el mismo punto para mantener la piel íntegra. En caso de catéteres que no se vayan a utilizar en tiempo prolongado se realizará un sellado con heparina al 10% al menos cada seis semanas o según la política de cada centro.
- Comprobar que refluye sangre sin esfuerzo para extraer analítica y luego infundir suero. Si hay incidencias, se recomienda hacer radiografía de tórax, ecografía doppler de la vía (para descartar trombosis) y utilizar fibrinolíticos como urokinasa en caso de que no sea posible ni infundir suero ni conseguir que la vía refluya; también según la práctica habitual de cada unidad.

5. SOBRECARGA DE HIERRO

5.1. MECANISMOS Y RITMO DE SOBRECARGA⁽¹⁾

La sobrecarga de hierro se produce al aumentar la incorporación de hierro al organismo, bien por las transfusiones o por aumento de la absorción intestinal (por bloqueo de la hepcidina), ambos presentes en las talasemias aunque el primero predomina en las TM y el segundo en la TI. Dado que el organismo no tiene mecanismos para eliminar el exceso de hierro, es necesaria la quelación del mismo.

5.1.1. Ritmo de sobrecarga

- **Transfusiones sanguíneas:** el conocer el ritmo de acumulación de hierro por las transfusiones, permite formular de forma más ajustada la quelación para cada paciente en particular:
 - 1 ml de hematíes puros contiene 1,16 mg de Fe, lo que permite conocer con exactitud la carga de hierro conociendo el volumen y hematocrito del concentrado de hematíes.
 - Si no es posible estimar la sobrecarga con exactitud, se puede calcular de forma aproximada asumiendo que cada unidad de CH contiene unos 200 mg de hierro. Según el esquema de transfusiones recomendado en las talasemias, los 100-200 ml/kg al año de hematíes transfundidos suponen un ritmo de acumulación de hierro de 116-232 mg/kg al año o 0,32-0,64 mg/kg/día.
- **Absorción gastrointestinal:** la absorción intestinal normal de hierro es de 1-2 mg/día. En la talasemia no dependiente de transfusión (TNDT) y TI, esa absorción puede ser de 3-5 mg/día o mayor, lo que representa una acumulación de hierro de 1-2 g al año. La anemia crónica y la eritropoyesis ineficaz bloquean la hepcidina con el consiguiente aumento de la absorción de hierro a nivel intestinal y un aumento de la liberación de hierro reutilizable desde el sistema reticuloendotelial. Se ha estimado que la absorción de hierro excede a las pérdidas cuando la expansión de los precursores en la médula ósea es cinco veces mayor que la de los individuos normales. Si se transfunde para mantener la hemoglobina por encima de 9 g/dl, se evita dicha expansión.

5.2. TOXICIDAD DEL EXCESO DE HIERRO

En la sobrecarga de origen postransfusional el hierro se acumula primero en el sistema retículo-endotelial del bazo, de la médula ósea y en las células de Kupffer del hígado. Cuando la sobrecarga es importante, se acaba acumulando también en los hepatocitos, en el corazón, en el páncreas^(55,56) y en el sistema endocrino⁽⁵⁷⁾ (Fig. 5.1) (véanse capítulos correspondientes). La acumulación de hierro en el corazón está asociada con arritmia e insuficiencia cardiaca y es la principal causa de muerte

en pacientes con TM. También aumenta la susceptibilidad a las infecciones por supresión de la respuesta inmune y por el papel crítico que tiene el Fe en el crecimiento de los microorganismos e incrementa el riesgo de neoplasia. Cuando el depósito de hierro es mayor en el bazo que en el hígado, este presupone una mayor acumulación en el sistema reticuloendotelial (y menor toxicidad). Cuando predomina en hígado sobre bazo, orienta sobre depósito en células del parénquima (y mayor toxicidad).⁽²⁾

5.3 DIAGNÓSTICO⁽¹⁾

5.3.1 Estudio plasmático

- Variables del metabolismo del hierro: sideremia, transferrina, saturación de la transferrina y la ferritina sérica.
- NTBI (hierro no unido a transferrina): incluye varias entidades químicas, no todas tóxicas (redox-activas) y no todas quelables. El hierro plasmático lábil (*labile plasma iron*, LPI) es la fracción del NTBI altamente reactiva que puede ser medida. Se ha sugerido que la no detección de LPI podría ser el mejor indicador de la eficacia de una buena quelación,⁽⁵⁸⁾ pero está todavía por determinar su utilidad en el manejo y seguimiento clínico. Cuando la saturación de la transferrina supera el 70%-80% se puede presuponer la presencia de NTBI.
- Marcadores endocrinos de disfunción orgánica endocrina (véase capítulo 8).

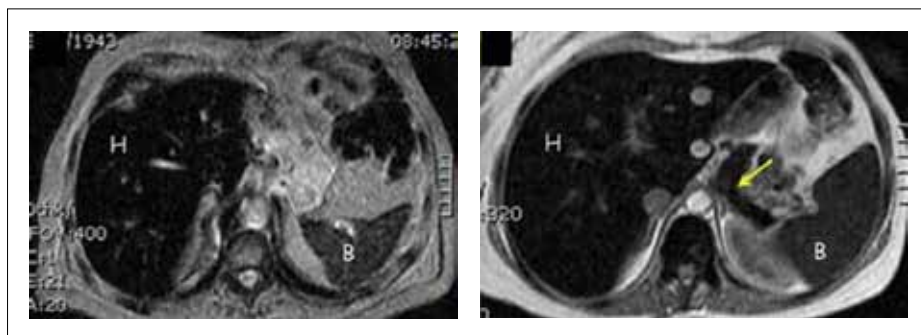


Figura 5.1. En la sobrecarga de origen postransfusional, el hierro primero se acumula en el sistema reticuloendotelial del bazo (B), de la médula ósea y en las células de Kupffer del hígado (H). Se muestran imágenes axiales de eco de gradiente potenciadas en T2 (TR: 120 / TE: 21 / Flip angle: 20°) de dos pacientes con β -talasemia en las que se ve depósito de hierro en el hígado (H) y en el bazo (B). En la imagen de la derecha se observa depósito de hierro en el páncreas (flecha amarilla).

Ferritina sérica. Su medición es especialmente útil en la TM.

- **Ventajas:** determinación sencilla y barata; se correlaciona con los niveles de hierro almacenados; niveles basales seriados orientan sobre la eficacia de la

quelación, y tiene valor pronóstico: niveles mantenidos $<2.500 \mu\text{g/L}$ durante una década o más disminuyen el riesgo de afectación cardíaca y muerte. El mantenimiento de niveles aún menores, por debajo de $1.000 \mu\text{g/L}$, tiene ventajas adicionales.

- **Desventajas:** es una medida indirecta de la sobrecarga de hierro; es un reactante de fase aguda y aumenta en la inflamación, con la citolisis hepática y disminuye con la deficiencia de vitamina C, frecuente en estos pacientes por el aumento de la demanda antioxidante. La no disminución de las cifras no implica la no respuesta, y viceversa.

5.3.2. Concentración de hierro hepático

La concentración del hierro hepático (CHH) se ha considerado clásicamente como la referencia estándar para estimar el hierro corporal total, y el riesgo de acumulación del mismo en otros tejidos, en especial corazón y órganos endocrinos.

Los niveles de hierro hepático que se han considerado seguros o tóxicos se han obtenido de poblaciones con hemocromatosis:

- Niveles normales: hasta $1,8 \text{ mg/g}$ de peso seco de tejido hepático.
- Sobrecarga leve sin toxicidad: $3-7 \text{ mg/g}$.
- Sobrecarga moderada con riesgo de toxicidad que debe ser quelada: $7-14 \text{ mg/g}$.
- Sobrecarga grave: con mal pronóstico (riesgo de toxicidad elevada, especialmente cardíaca, riesgo de fibrosis hepática): $>15 \text{ mg/g}$.

Además, se ha de tener en cuenta que:

- En la población talasémica es posible que los niveles considerados “seguros” sean inferiores a 7 mg/g .⁽⁵⁹⁾
- Recientemente se ha visto que la CHH puede no corresponderse con los niveles de hierro corporales o cardíacos en algunos pacientes, de forma que algunos desarrollan depósito anormal de hierro extrahepático con toxicidad, especialmente cardíaca –más directamente asociada a mortalidad– a pesar de tener niveles bajos de hierro hepático y corporal total.⁽⁶⁰⁾ Por eso *es necesario medir directamente el hierro del órgano de interés*.

Formas de medición del CHH:

- **Biopsia:** considerada previamente el estándar de referencia, aunque es invasiva y dolorosa, puede tener complicaciones graves potenciales y puede sub/sobrestimar el riesgo en pacientes con afectación parcheada (por ejemplo, cirrosis), necesita personas entrenadas y técnicas estandarizadas de laboratorio.
- **Resonancia magnética (RM) ($T2^*$, $R2^*$).** Actualmente es el método estándar de medición del CHH. Se recomienda realizarlo antes de iniciar la quelación y, posteriormente, de forma anual (véase siguiente apartado).

5.3.3. Diagnóstico por imagen. Resonancia magnética (RM)

- **Fundamento:** la RM permite identificar y calcular el depósito de hierro en el hígado,⁽⁶⁰⁾ y además identificar el hierro cardiaco en un estadio preclínico e incluso monitorizar la respuesta a la quelación. Las máquinas de RM pueden generar imágenes para variar el contraste de los distintos tejidos. El hierro dentro de los tejidos crea perturbaciones locales magnéticas que alteran la señal de la imagen, la “oscurecen”.⁽⁶¹⁾ La T2* representa el tiempo que tarda un tejido para que sea el doble de oscuro. En el hígado se compara con el tejido sano, que tiene valores similares al músculo paravertebral. Este método tiene aceptable linealidad y reproducibilidad hasta niveles de Fe de 15 mg/g.⁽⁶⁰⁾

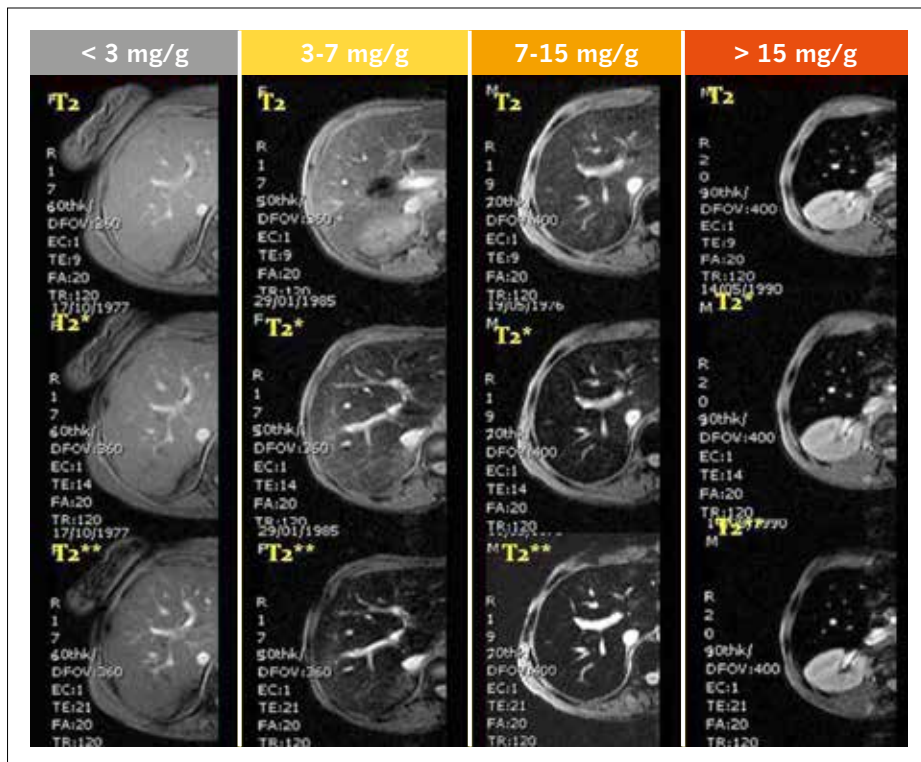


Figura 5.2. En los pacientes con hemosiderosis se considera que no hay sobrecarga de hierro significativa si los valores obtenidos son inferiores a 3 mg Fe/g; leve, entre 3 y 7 mg Fe/g; moderada, entre 7 y 15 mg Fe/g, e importante, cuando los valores obtenidos sobrepasan los 15 mg Fe/g. Para ilustrar esta clasificación, se muestran en varias columnas imágenes axiales de eco de gradiente potenciadas en T2, T2* y T2** de varios pacientes con talasemia mayor, en tratamiento transfusional y con diferentes concentraciones de hierro hepático.

- **Cuantificación de hierro hepático mediante resonancia magnética:** para cuantificar el depósito de hierro en el hígado se puede usar el método de medida indirecta de la ratio de la intensidad de señal; el más utilizado es el desarrollado por la universidad de Rennes, donde se obtienen unos valores de depósito de hierro en mg de hierro por g de tejido hepático seco (mg Fe/g)⁽⁶¹⁾ (Figura 5.2). Los resultados se suelen dar en mmol/g (factor de conversión: mmol/g = mg/g x 17,9).

Ventajas adicionales de la RM:

- Permite ver si la siderosis es homogénea o parcheada.
- Permite hacer una descripción morfológica del órgano (alteración del contorno, aumento o disminución de su tamaño, signos de hipertensión portal o ascitis).
- Puede detectar la aparición de lesiones focales hepáticas, sobre todo si los pacientes son portadores del virus de la hepatitis C.
- Valora si hay o no hay bazo –extirpación quirúrgica–; si el bazo existe, es necesario ver su tamaño y, dado que es un órgano del sistema reticuloendotelial, hay que describir el depósito de hierro de éste y cómo es macroscópicamente respecto a la siderosis hepática (tiene la misma, menor o mayor pérdida de la señal).

En los pacientes con talasemia mayor o intermedia, es aconsejable obtener una secuencia coronal potenciada en T2 incluyendo el tórax para descartar la existencia de *hematopoyesis extramedular*, que se ve como masas paravertebrales o, en los casos más graves, como masas expansivas en las costillas o el esternón. La evolución de esta hematopoyesis extramedular puede seguirse con los controles de RM.

En aquellas anemias en las que pueda haber hemolisis intravascular (por ejemplo, hemoglobinopatía H, con menor frecuencia en otras formas de talasemia) el hierro puede depositarse en la corteza renal.

- **Sobrecarga de hierro en el miocardio por RM:** es importante conocerla porque la mortalidad en los pacientes con talasemia se correlaciona directamente con la toxicidad cardiaca derivada de la sobrecarga de Fe.

Para cuantificar la cantidad de hierro en el miocardio, se deben usar métodos de medida directa, de relaxometría,⁽⁶²⁾ preferiblemente secuencias de multieco de gradiente T2*.⁽⁶³⁾

Los pacientes se dividen en tres categorías según los valores del T2* del miocardio:^(64,65)

- Valores >20 ms: zona segura (verde); la quelación dependerá de la sobrecarga hepática de hierro.
- Valores de 10-20 ms: zona preventiva (amarilla); ya hay depósito de hierro en el miocardio ventricular pero el riesgo de complicaciones es bajo, no tienen alterada la función cardiaca, representa un estadio preclínico de siderosis miocárdica.
- Valores <10 ms: zona de peligro (roja); riesgo de complicaciones cardiacas inminentes y necesidad de un tratamiento quelante intensificado (Figura 5.3).

La correlación entre la cuantificación del hierro y la función cardiaca es muy pobre hasta que se alcanza un nivel crítico de sobrecarga de hierro y el hierro no ligado a la transferrina se deposita en el miocardio; la detección de la función sistólica anormal solo aparece cuando la cantidad de hierro en el miocardio es muy importante, aunque puede mejorar con el tratamiento quelante.^(66,67)

La quelación del hierro cardiaco es cuatro veces más lenta que la hepática,⁽⁶⁰⁾ lo que puede contribuir a la mortalidad de los pacientes con cardiomiopatía establecida a pesar de la quelación intensiva. La RM permite identificar a los pacientes con depósito cardiaco de hierro y función sistólica normal mucho antes de que estos pacientes requieran una quelación intensiva.⁽⁶⁸⁾ El diagnóstico precoz, la monitorización y el tratamiento quelante han contribuido en las últimas décadas al considerable aumento de la supervivencia de estos pacientes.

Las arritmias aparecen con valores de T2* cardiaco menores de 20 ms. No obstante, la incidencia de arritmia atrial también aumenta, independientemente de la siderosis, por un incremento crónico del volumen cardiaco y por la dilatación atrial. Por otro lado, con la normalización del T2*, desaparece el riesgo de fallo cardiaco pero no totalmente el de arritmias, porque la fibrosis de las células de Purkinje podría ser irreversible.⁽⁶⁸⁾

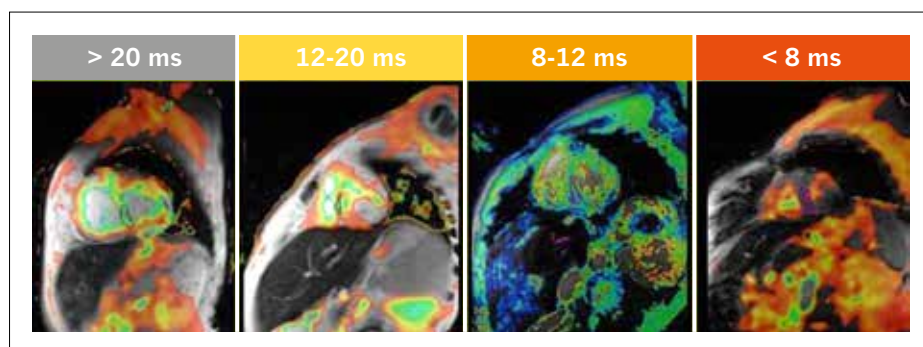


Figura 5.3. Secuencia de multieco de gradiente potenciada en T2* con sincronismo cardiaco. Tiempos de relajación de T2* mayores de 20 ms indican que no hay depósito; de 12 a 20 ms, sobrecarga leve; de 8 a 12 ms, sobrecarga moderada, y menores de 8 ms, sobrecarga grave.

• **Recomendaciones:**

- Se recomienda una exploración inicial con RM hepática en los pacientes que reciben más de 10 transfusiones (150 ml/kg), en ausencia de pérdidas significativas, para valorar la sobrecarga de hierro tisular. El depósito de hierro cardiaco es raro en los pacientes que reciben menos de 70 unidades de sangre, por lo que en este grupo de pacientes será suficiente con una RM abdominal como estudio inicial.
- En los pacientes con alta carga transfusional y en aquellos en los que se desconozca el número de transfusiones recibidas, además de la RM abdominal,

debe realizarse una RM cardiaca aproximadamente a partir de los 10-12 años; antes en pacientes insuficientemente quelados.

- En los pacientes con riesgo alto de desarrollar siderosis cardiaca y hepática se recomienda la RM abdominal y la cardiaca en la misma sesión.
- La periodicidad de la cuantificación del hierro mediante RM deberá ser: a) hepática: anual. b) cardiaca: bianual (si $T2^* > 20$ ms); anual ($T2^* 10-20$ ms). En los pacientes con valores del $T2^*$ cardiaco < 10 ms se practicarán controles con RM cada seis meses, debido al riesgo de descompensación cardiaca si la siderosis cardiaca no disminuye con el tratamiento. En los pacientes con siderosis cardiaca y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la periodicidad de la RM cardiaca deberá ser trimestral.

5.4. TRATAMIENTO

Los quelantes forman un complejo con el exceso de Fe de las células, ligan al NTBI y promueven su excreción. El objetivo del tratamiento quelante es alcanzar y mantener unos niveles de hierro tisular seguros, para prevenir las complicaciones derivadas de la sobrecarga de hierro, así como revertir daños. El control continuo (las 24 horas del día) del hierro plasmático libre (LPI) / no unido a la transferrina (NTBI) es la clave para el éxito de la quelación, ya que es el responsable del daño intraparenquimatoso con peroxidación de las membranas lisosomales y muerte celular.⁽⁶⁹⁾ Se dispone de tres quelantes para uso clínico: la Deferoxamina (DFO), Deferiprona (DFP) y Deferasirox (DFX). Las principales características de dichos quelantes vienen reflejadas en la Tabla 5.1. La Tabla 5.2. muestra un resumen de la aproximación terapéutica según la sobrecarga férrica.

5.4.1. Deferoxamina (DFO) - Desferin®

La DFO es el primer quelante disponible, en uso desde hace 40 años. Es un buen quelante, con una fuerte afinidad por el hierro, capaz de ligar 8,5 mg de Fe cada 100 mg de DFO. Se une tanto al hierro circulante como al tisular y lo excreta por orina y por heces. La DFO en monoterapia se ha demostrado eficaz en la reducción de los niveles plasmáticos de ferritina, así como del hierro intrahepático^(70,71) y a largo plazo se ha asociado con una disminución en las complicaciones cardiacas y un aumento de la supervivencia. No obstante, se han descrito casos de cardiopatía férrica en pacientes teóricamente bien quelados, con buen cumplimiento del tratamiento con DFO sc durante 8-12 h/5 días/semana y ferritina < 1.000 ng/ml.

- **Inconvenientes:** escasa biodisponibilidad oral y corta vida media (20 minutos), que hacen necesaria su administración parenteral (subcutánea o intravenosa) y durante el mayor tiempo posible, lo que influye en la calidad de vida y falta de adherencia al tratamiento.
- **Dosis y forma de administración:** dosis entre 20-50 mg/kg/d, por vía parenteral, principalmente por vía subcutánea, mediante una bomba de perfusión continua, durante 8-10 horas/día, 5-7 días a la semana. No se debe superar la dosis de 40

mg/kg/día en niños hasta que haya terminado el crecimiento (<30 mg/kg/día en los niños más pequeños). Se debe reducir la dosis de DFO a medida que van mejorando los niveles de ferritina para disminuir el riesgo de toxicidad. Para ello puede emplearse el índice terapéutico:

Dosis media diaria (mg/kg)* / ferritina (µg/l) debe ser <0,025 en todo momento.

* dosis media diaria = (dosis de cada infusión x n.º de dosis a la semana)/7 días.

Para evitar desperdiciar parte del quelante que es bastante costoso, se puede ajustar la dosis al vial completo (500 mg) alternando el volumen de las dosis con más o menos viales para alcanzar la dosis media deseada.⁽¹⁾

En cuanto al lugar de infusión, el abdomen es por lo general el mejor lugar. Sin embargo, debido a las reacciones locales secundarias a la infusión, suele ser necesario rotar el lugar elegido para la administración de DFO según el dibujo adjunto:

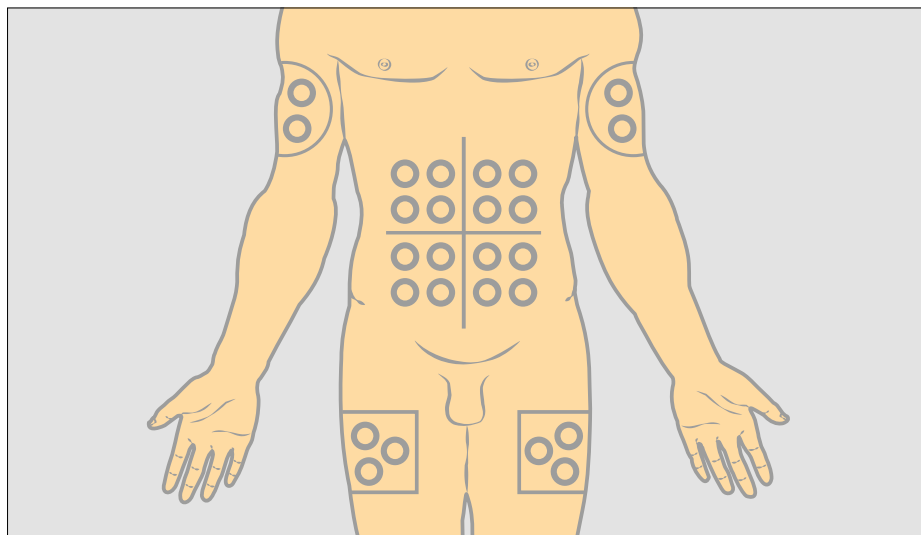


Figura 5.4. Rotación de los lugares de infusión.

Los **suplementos de vitamina C** pueden incrementar la excreción de hierro, aunque el ácido ascórbico debe administrarse con precaución ya que un exceso de vitamina C puede ocasionar un aumento de la liberación de hierro y, en consecuencia, mayor daño tisular si la DFO no está constantemente presente. Por ello no deben superarse dosis de 2-3 mg/kg/día con un máximo de 200 mg/día administrados antes de la infusión de DFO.

• **Efectos secundarios:**

- **Reacciones locales:** la infusión continua subcutánea ocasiona en la mayoría de los pacientes molestias o dolor local en el punto de punción y eritema o induración en algunos de ellos. Estos síntomas pueden mitigarse mediante la rotación del punto de punción (Figura 5.4) o con la administración local de

pomadas anestésicas o de glucocorticoides con precaución para evitar atrofia cutánea. Puede producir reacciones alérgicas.

- **Toxicidad visual y auditiva:** hay que vigilar la aparición de problemas visuales (ceguera nocturna, pérdida de agudeza visual, signos de retinitis pigmentosa), así como alteraciones auditivas (aparición de sordera, tinnitus, pérdida de audición para los tonos altos). Ambas se encuentran relacionadas con el uso de dosis elevadas de quelante e inversamente relacionadas con la sobrecarga férrica. La toxicidad suele ser reversible tras la suspensión de la medicación pero, en ocasiones, puede ser permanente.⁽⁷²⁾ Los pacientes tratados con DFO deben ser controlados en Oftalmología y Otorrinolaringología cada 6-12 meses.
- **Alteraciones esqueléticas y retraso del crecimiento:** se producen como resultado de una displasia esquelética. Se pueden ver cambios metafisarios, desmineralización y adelgazamiento de cuerpos vertebrales originando un tronco desproporcionadamente corto y daño espinal. Estos cambios son irreversibles, por lo que se deben monitorizar con las curvas de crecimiento.
- **Infecciones:** la administración de DFO se ha visto relacionada con una mayor susceptibilidad a infecciones ocasionadas por mucormicosis (zygomycosis), *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella* y *Vibrio vulnificus*. Esta complicación no se ha descrito con los quelantes orales.

5.4.2. Deferiprona (DFP) - Ferriprox®

Primer quelante oral disponible para uso clínico, autorizado en Europa desde 1999 y en Estados Unidos en 2011, por lo que se tiene menos experiencia. Indicado en el tratamiento de la sobrecarga férrica en pacientes con β -talasemia mayor cuando el tratamiento con DFO está contraindicado o es ineficaz. La DFP tiene la ventaja de administrarse por vía oral, cada 8 horas. Su vida media plasmática de 1,5-2,5 horas. La excreción es predominantemente urinaria. A dosis de 75 mg/kg/d, elimina tanto hierro por orina como la DFO a dosis de 50 mg/kg. La reducción de la ferritina sérica y de la concentración de hierro hepático (LIC), se ha visto similar con DFP a 75 mg/kg/d versus DFO a 50 mg/kg/d 5d/s. En pacientes con ferritinas >2.500 ng/ml la eficacia de la DFP es menor siendo necesario el aumento de la dosis hasta 90-100 mg/kg/d.

La DFP es menos efectiva que la DFO en quelar el Fe hepático, pero se ha mostrado particularmente eficaz en eliminar el hierro depositado a nivel cardiaco, superior a la DFO,^(73,74) con mejoría de la función ventricular izquierda y disminución del hierro intracardiaco demostrado en T2* tanto en sobrecargas leves como moderadas-graves.⁽⁷⁵⁾ Debido a su bajo peso molecular y facilidad para atravesar membranas, es capaz de sacar el Fe intracelular al plasma y quelar el hierro depositado en el miocardio y las glándulas endocrinas.

Tabla 5.1. Características de los quelantes disponibles⁽⁶⁹⁾

QUELANTES	Deferoxamina (DFO)	Deferasirox (DFX)	Deferiprona (DFP)
Estequiometría hierro/quelante	1:1 (hexadentado).	1:2 (tridentado).	1:3 (bidentado).
Vía de administración	sc o iv. x 8-10 horas/día 5-7 días /semana.	Oral. Una vez al día.	Oral. En tres dosis/día.
Dosis	25-60 mg/kg/d*.	20-40 mg/kg/d. Individualizada.	75-100 mg/kg/d.
Vida media	Corta: 20-30 minutos.	Larga: 8-16 horas.	Intermedia: 3-4 horas.
Excreción	Urinaria 2/3, fecal 1/3.	Fecal, 5% urinaria.	90% urinaria.
Ventajas conocidas	Largo tiempo en uso. Buen quelante hepático y cardiaco.	Oral. A altas dosis equivale a DFO. Quela durante las 24 horas y evita el hierro libre (NTBI).	Oral. El más efectivo de los tres para quelar Fe cardiaco.
Desventajas conocidas	Parenteral. Falta de adherencia al tratamiento.	La intolerancia digestiva limita en algunos pacientes subir la dosis. Precio.	Necesidad de controles analíticos frecuentes. Los efectos secundarios limitan su uso en algunos pacientes.
Efectos secundarios comunes	Locales en piel. Auditivos. Oftalmológicos. Retardo crecimiento. Anomalías óseas.	<i>Rash</i> . Gastrointestinales. Elevación creatinina, toxicidad túbulo renal proximal. Aumento de transaminasas. Auditivos.	Gastrointestinales. Neutropenia (5%). Aumento transaminasas. Artritis erosiva (idiosincrasia). Descenso del zinc.
Efectos secundarios peligrosos	Infecciones bacterianas sideróforas (e.g. Yersinia). Retinopatía. Neumonitis.	Úlcera péptica. Disfunción hepática o renal. Insuficiencia hepática o renal. S. de Fanconi. Citopenias.	Agranulocitosis (0,5 %). Requiere una estrecha vigilancia.

Tabla 5.1. Características de los quelantes disponibles⁽⁶⁹⁾

QUELANTES	Deferoxamina (DFO)	Deferasirox (DFX)	Deferiprona (DFP)
Monitorizar	Ferritina \leq 3 meses. Índice terapéutico. Audiometría/año. Oftalmología/año. RM anual hepática. RM T2* a partir de 10 años en niños bien quelados. Cada 6-24 meses según previo y cardiaca.	Creatinina sérica y función tubular mensual. ALT mensual. Ferritina mensual. RM anual. Audiometría.	Hemograma/semanal 6-12 meses, quincenal a partir del 2.º año. Transaminasas mensual 3-6 primeros, luego semestral. Ferritina 3 meses. RM anual.
Precio	**	*****	**

* No sobrepasar 40 mg/kg/día en niños en periodo de crecimiento.

- **Inconvenientes:** debido a los potenciales efectos secundarios, especialmente la agranulocitosis, se ha de vigilar estrechamente su administración, con controles analíticos semanales durante los primeros 6-12 meses de tratamiento y quincenales a partir del segundo año. Aun así, la adherencia al tratamiento es mejor que con la DFO, del 79%-96%.⁽⁷⁶⁾
- **Dosis y forma de administración:** la dosis DFP varía de 75-100 mg/kg/día dividido en tres tomas diarias por vía oral. Se presenta en tabletas de 500 mg o en solución oral (100 mg/ml).
- **Efectos secundarios:**
 - **Molestias gastrointestinales y diarrea:** la formulación líquida ha mejorado la tolerancia disminuyendo las náuseas, vómitos y dolor abdominal (presentes en un tercio de los pacientes al inicio del tratamiento).
 - **Agranulocitosis y neutropenia:** supone la complicación más grave de la DFP.⁽⁷⁶⁾ La neutropenia leve ($<1.500/\text{mm}^3$) es relativamente frecuente (2,8-4,9/100 pacientes/año) especialmente en los pacientes no esplenectomizados, y es reversible tras la retirada del fármaco. Puede volver a administrarse a menor dosis cuando los neutrófilos $>1.500/\text{mm}^3$. La agranulocitosis ($<500/\text{mm}^3$ en dos determinaciones) (0,2-1,1/100 pacientes/año) aunque es reversible, puede ser mortal. Tiene una duración media de 9 días (3-85 días) y puede ser tratada con GM-GSF. Por ello deben realizarse los frecuentes controles analíticos. El fármaco no se debe reintroducir.
 - **Artropatía:** incluye artritis grave con discapacidad funcional significativa. Frecuencia muy variable (4,5%-40%). La articulación más frecuentemente afectada es la rodilla. Reversible tras la retirada del fármaco, que debe reintroducirse a menor dosis. Puede desencadenar una artropatía erosiva permanente. Es el motivo para suspender la medicación en el primer año en el 10%-15% de los pacientes.

- **Aumento de las enzimas hepáticas:** se presenta en el 7%. Si es persistente y superior a dos veces el valor basal (1% de los casos), se debe suprimir su administración.
- **Déficit de zinc:** la DFP también quela este elemento. Se debe tratar con suplementos de zinc sin que esto interfiera en la quelación del Fe. Los niveles de zinc deben recogerse en ayunas y en ausencia de quelante para que sean fiables. Si se dan suplementos, no deben darse junto con el quelante.
- **Otros:** es teratogénico. Además, se ha descrito toxicidad ocular y auditiva; más raramente neurológica.

5.4.3. Deferasirox (DFX) - Exjade®

El DFX ha supuesto un avance espectacular en el tratamiento de la sobrecarga de hierro. Autorizado en Europa desde 2006, por lo que la experiencia es más corta. Sin embargo, se dispone de los resultados del mayor programa de ensayos clínicos realizado para un tratamiento quelante de hierro, como el EPIC.⁽⁷⁷⁾

A dosis de DFX 20-30 mg/kg/d su efecto quelante es comparable a 40-60 mg/kg/d 5 d/semana de DFO en la disminución de LIC y ferritina plasmática. Se alcanza el pico plasmático a la 1-3 horas de la administración oral y tiene una vida media larga, (7-16 horas y mayor a dosis altas). Se elimina exclusivamente por vía fecal.

Existe experiencia de cinco años de evolución tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos sobre la eficacia de la dosis dependiente de DFX.⁽⁷⁸⁾ El DFX es un excelente quelante hepático y también se ha mostrado eficaz en la reducción de sobrecarga férrica cardiaca (T2* < 20 ms) leve, moderada o grave con mejoría en T2* RM,⁷⁹ aunque la disminución de la sobrecarga férrica cardiaca no fue significativa en pacientes con sobrecarga hepática grave.⁽⁸⁰⁾ Un estudio reciente prospectivo randomizado demostró que la DFX no fue peor que la DFO en la reducción de la sobrecarga cardiaca a dosis de 40 mg/kg/día *versus* 50-60 mg/kg/día subcutáneo respectivamente, a lo largo de un año.⁽⁸¹⁾ El tratamiento durante un periodo de 3 años puede prevenir el desarrollo de disfunción cardiaca.⁽⁷⁹⁾ En algunos pacientes se ha dividido la dosis total en dos diarias en caso de que no se consiguieran balances negativos de hierro con la dosis máxima.⁽²⁾

- **Ventajas:** la administración oral en una sola toma diaria, que facilita la adherencia al tratamiento y la vida media larga, que consigue la quelación del NTBI las 24 horas del día con la consiguiente disminución del efecto tóxico del mismo. Tiene una alta especificidad por el Fe, con mínima acción sobre el zinc o el cobre.
- **Inconvenientes:** mayor toxicidad renal (glomerular y tubular). Mayor coste. Menos experiencia.
- **Dosis y vía de administración:** se administra media hora antes de la comida (es dispersable), a dosis entre 20-40 mg/kg/d (comprimidos de 500 mg y 125 mg). No administrar con leche. Se puede administrar con zumo de manzana.
- **Efectos secundarios:**
 - **Gastrointestinales:** los más frecuentes (15%) e incluyen dolor abdominal,

náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento con una media de duración de ocho días. Es raro que requiera la disminución o interrupción del fármaco. La administración después de la comida permite aumentar la tolerancia sin disminuir la absorción e incluso con mejor eficacia.⁽²⁾

- **Rash cutáneo:** en el 11% de los pacientes. La mayoría se resuelve sin modificar la pauta.
- **Elevación de las transaminasas:** ocasional y transitorio.
- **Toxicidad renal:** aumento de la creatinina sérica (38%), con dosis entre 20-30 mg/kg/d. Cuando se eleva un 33% por encima de los niveles basales en dos determinaciones sin que se pueda atribuir a otras causas se recomienda la disminución de la dosis entre 30%-50% y, si persiste, valorar suspender la medicación, aunque sea de forma transitoria. Afectación tubular proximal frecuente, que puede llegar a ser grave (síndrome de Fanconi 1/500: acidosis metabólica en la gasometría con pérdida masiva de metabolitos por el túbulo proximal: hiponatremia, hipopotasemia, hipouricemia, hipofosfatemia, glucosuria, proteinuria, hiperaminoaciduria...) y que obliga a la suspensión del tratamiento.^(16,82,83)
- **Otros:** toxicidad auditiva (alrededor del 2%) y casos aislados de afectación ocular (especialmente opacidad corneal).⁽²⁾

5.4.4. Tratamiento combinado

- **Terapia combinada DFO + DFP:** este tratamiento se plantea cuando no se consigue una adecuada quelación con monoterapia a dosis máximas. La terapia combinada es superior a la DFO en monoterapia en el tratamiento de la patología cardíaca secundaria a sobrecarga férrica.⁽⁸⁴⁾ La mayor eficacia se obtiene gracias al efecto sinérgico de ambos fármacos aprovechando la capacidad de la DFP para quelar el hierro intracelular y sacarlo al plasma donde es transferido a la DFO y excretado por orina y heces. Esta combinación ha demostrado su eficacia en disminuir la sobrecarga férrica cardíaca grave, con descenso en la mortalidad,⁽⁶⁶⁾ y mejoría en la función endocrina.⁽⁵⁹⁾ La terapia combinada no supone aparición de nuevos efectos adversos o con mayor frecuencia de los descritos para cada fármaco de forma independiente.

Existen diferentes protocolos que combinan la DFP a dosis entre 50-100 mg/kg/d en tres dosis, todos los días junto con DFO entre 20-60 mg/kg/d de forma subcutánea entre 1-7 días a la semana. La intensidad de la terapia varía en función de la gravedad de la sobrecarga cardíaca y hepática, respectivamente.

Existe una combinación secuencial: DFO 50 mg/kg/día durante 3 días y DFP 75 mg/kg/día los restantes cuatro días. Esta combinación es superior en la reducción de la ferritina sérica frente a la DFP en monoterapia pero no ha demostrado diferencias en la supervivencia o superioridad frente a la terapia combinada.

Cuando se necesita que la mejoría sea lo más rápida posible (por ejemplo, antes del trasplante renal, de progenitores hematopoyéticos o embarazo), la mejor combinación es el empleo de dosis estándar de DFP combinado con DFO (5 días a la semana), o la DFP sola en dosis altas (> 90 mg/kg/día).⁽²⁾

- **Terapia combinada o secuencial con DFO + DFX:** no hay suficientes estudios que permitan avalar una recomendación formal. Una de las combinaciones empleadas DFX 20-30 mg/kg/día con DFO 35-50 mg/kg subcutáneo entre 3-7 días/semana consiguió un descenso del hierro hepático y de la ferritina sérica, así como de la sobrecarga cardiaca en los pacientes que la presentaban. No se describió aumento de la toxicidad incluso después de 2 años.^(85,86) Una alternativa secuencial: DFX 20-30 mg/kg/ 4 días consecutivos y DFO 20-40 mg/kg durante 8-12 horas, subcutáneo los tres siguientes días, también resultó eficaz y segura en siete pacientes.⁽⁸⁷⁾
- **Terapia combinada DFX + DFP:** son pocos los estudios que recogen la eficacia y seguridad de esta combinación de quelantes orales. La administración de DFP 75-100 mg/kg/d en tres dosis y DFX 20-25 mg/kg/d se ha visto eficaz en la disminución de la ferritina sérica, concentración hepática de hierro y sobrecarga de hierro cardiaco con buena adherencia y sin aumento de efectos adversos. Además, se describen mejorías en la función ventricular izquierda, función gonadal y metabolismo de los hidratos de carbono⁽⁸⁸⁾ junto con un aumento de la calidad de vida comparándolo con DFP + DFO.⁽²⁾ Todo ello parece prometedor, aunque hacen falta más estudios y más tiempo para poder recomendarlo.

Tabla 5.2. Aproximación terapéutica de la sobrecarga de hierro

LIC	No sobrecarga férrica cardiaca. T2* ≥ 20 msc		
mg de Fe/g de hígado seco	Fe transfusional		
	< 0,3 mg/kg/d	0,3-0,5 mg/kg/d	> 0,5 mg/kg/d
≥15	DFO: 40-50 mg/kg/d 8-10 h/d 6-7 d/semana DFX: 30-40 mg/kg/d	DFO: 40-50 mg/kg/d 8-10 h/d 6-7 d/semana DFX: 30-40 mg/kg/d	DFO: 40-50 mg/kg/d 8-10 h/d 6-7 d/semana DFX: 30-40 mg/kg/d
7-<15	DFO: 30-40 mg/kg/d 8-10 h/d 5 d/semana DFX: 20-30 mg/kg/d	DFO: 40-50 mg/kg/d 8-10 h/d 6-7 d/semana DFX: 30-40 mg/kg/d	DFO: 40-50 mg/kg/d 8-10 h/d 6-7 d/semana DFX: 30-40 mg/kg/d
3-< 7	DFO: 30-40 mg/kg/d 8-10 h/d 5 d/semana DFX: 20-30 mg/kg/d	DFO: 30-40 mg/kg/d 8-10 h/d 5 d/semana DFX: 20-30 mg/kg/d	DFO: 30-40 mg/kg/d 8-10 h/d 5 d/semana DFX: 20-30 mg/kg/d
< 3	No tratamiento quelante	No tratamiento quelante	No tratamiento quelante

Tabla 5.2. Aproximación terapéutica de la sobrecarga de hierro		
LIC	Con sobrecarga férrica cardíaca T2* < 20 msec	
	Moderada: T2* 10-20 msec	Grave T2* < 10 msec
> 15	DFO: 50 mg/kg/d pc 24 h iv DFX: 40 mg/kg/d DFP: 75-100 mg/kg/d DFO: 40 mg/kg/10-12 h/7 d + DFP: 75-100 mg/kg/d	DFO: 50 mg/kg/d pc 24h iv DFO: 40 mg/kg/ 10-12 h / 7 d + DFP: 75-100 mg/kg/d
7-15	DFO: 40- 50 mg/kg/d. 8-10 h/d 6-7 d/semana DFX: 3-40 mg/kg/d DFP: 75-100 mg/kg/d DFO: 40 mg/kg / 10-12 h/5 + DFP: 75-100 mg/kg/d	DFO: 40-50 mg/kg/d pc 24 h iv DFX: 30-40 mg/kg/d DFP: 75-100 mg/kg/d DFO: 40 mg/kg / 10-12 h / 5-7 d + DFP: 75-100 mg/kg/d
3-< 7	DFO: 40-50 mg/kg/d 8-10 h/d 6-7 d/semana DFX: 30-40 mg/kg/d DFP: 75-100 mg/kg/d DFO: 40 mg/kg / 10-12 h / 2 + DFP: 75-100 mg/kg/d	DFO: 40-50 mg/kg/d pc 24 h iv DFX: 30-40 mg/kg/d DFP: 75-100 mg/kg/d DFO: 40 mg/kg / 10-12 h / 3-5 d + DFP: 75-100 mg/kg/d
< 3	DFO y DFX: ajustar dosis y monitorización renal, hepática y hemograma DFP: 75-100 mg/kg/d	DFO y DFX: ajustar dosis y monitorización renal, hepática y hemograma DFP: 75-100 mg/kg/d DFO: 40 mg/kg/ 10-12 h / 1-2 d + DFP: 75-100 mg/kg/d

5.4.5. MANEJO DEL PACIENTE CON TRATAMIENTO QUELANTE

- **Estudio básico preliminar:** antes de iniciar una terapia de quelación, se debe realizar una aproximación de la sobrecarga férrica de cada individuo y una valoración de varios aspectos clínicos.
 - Cálculo del aporte de hierro transfusional (véase apartado 5.1.1.).
 - Ferritina sérica.
 - Concentración de hierro hepático por RM hepática.
 - Determinación de hierro en miocardio (RM).
- **Inicio de la quelación/cuándo iniciar:** la quelación debería iniciarse, de forma ideal, antes de que la sobrecarga de Fe produzca daño tisular. El NTBI aparece cuando la capacidad de saturación del hierro supera el 70%-80%. Una vez se ha producido la sobrecarga de hierro, puede llevar meses o años reducir el depósito corporal de hierro a niveles seguros, aun con tratamiento intensivo.

En la TM el tratamiento quelante debe comenzarse generalmente después de los 2 años de edad, cuando el paciente ha recibido entre 10-20 transfusiones, la ferritina es >1.000 ng/mL o cuando LIC es >3 mg Fe/g de peso seco.⁽⁸⁹⁾

- **Elección del quelante y dosificación:** aunque la DFO ha sido el fármaco de primera elección en el tratamiento quelante de las últimas cuatro décadas, los conocimientos en la sobrecarga de Fe, mecanismos de toxicidad del Fe (NTBI/LPI), adherencia al tratamiento y experiencia de más de cinco años adquirida en numerosos centros especializados con DFX, hacen que, en la actualidad, la terapia quelante de elección en pacientes con TM sea el DFX. Está indicado como tratamiento de primera línea a partir de los 2 años en Estados Unidos.

Sin embargo, las indicaciones formales en la Comunidad Europea son:

- **DFO:** quelante de primera elección en pacientes que inician la terapia antes de los 6 años de edad, cuando la sobrecarga férrica es modesta. En estos casos la DFO se emplea a dosis de 25-30 mg/kg/d con un máximo de 40 mg/kg/d cuando el crecimiento ha cesado y control estricto del desarrollo óseo cuando se inicia < 3 años.
- **DFX:** indicado como tratamiento de primera línea en niños mayores de 6 años de edad y segunda línea en niños entre 2-6 años que no responden, presentan intolerancia o mal cumplimiento de la DFO. Se inicia a dosis de 15-20 mg/kg/d con ascenso gradual si no se producen alteraciones en la cifra de transaminasa/creatinina, hasta alcanzar la dosis necesaria para conseguir un balance negativo de Fe.
- **DFP:** está aceptada como tratamiento de segunda línea en mayores de 10 años cuando el tratamiento con DFO está contraindicado o es ineficaz. Es poca la experiencia que se dispone de ella en < 6 años.

La elección del quelante debe ser consensuada con el paciente y/o los padres tras valorar riesgos y beneficios, efectos secundarios y adherencia al tratamiento. En la actualidad DFX es el quelante de primera elección entre los pacientes, los centros tratantes y el consenso de médicos que elabora esta guía.

- **Dosificación:** la dosis debe ser individualizada para cada paciente, con el objetivo de alcanzar unos niveles de Ferritina <1.000 ng/ml, una concentración de hierro intrahepático <7 mg Fe/g peso seco y T2* cardíaco >20 milisegundos (ms).

La dosis dependerá de tres factores principales: la presencia o ausencia de sobrecarga cardíaca, la cantidad estimada de aporte de hierro transfusional y el depósito de hierro corporal. En ausencia de afectación cardíaca, se trata de alcanzar unos niveles seguros de hierro corporal con la menor toxicidad derivada de la medicación utilizando dosis de DFX 20 mg/kg o DFO 25-30 mg/kg/d para evitar el riesgo de toxicidad o una sobrequelación en los niños en crecimiento. Por otra parte, se ha visto que en pacientes adultos y niños mayores con aportes de hierro $> 0,5$ mg/kg/día se requieren dosis de DFX 30-40 mg/kg/día o DFO 40-50 mg/kg/día para conseguir una quelación eficaz (Tabla 5.2).

- **Monitorización:** es imprescindible para evaluar la eficacia del tratamiento quelante, ajustar medicación y detectar los efectos secundarios derivados tanto del fármaco como de la sobrecarga férrica.

- *Ferritina sérica*: al menos trimestralmente, salvo en casos con ferritina >2.500 ng/ml que se monitorizará mensualmente hasta que sea < 2.500 ng/ml.
- *LIC*: con RM (véase apartado 5.3.3.). Su medición es más fiable para valorar la sobrecarga de hierro cuando hay niveles bajos de ferritina.⁽²⁾
- *Hierro cardiaco*: a través de pruebas de función cardiaca y RM cardiaca T2*. Cada dos años, si es normal (véase apartado 5.3.3. y capítulo 10).
- Revisión oftalmológica y auditiva de forma anual.
- Monitorización estrecha del crecimiento y el desarrollo en niños mínimo cada tres meses sobre todo aquellos en tratamiento con DFO.
- Monitorización de la función hepática (transaminasas) entre 1-3 meses.^(1,15)
- Monitorización de la función renal en especial bajo el tratamiento con DFX, tanto glomerular como tubular (creatinina sérica cada dos semanas al inicio; posteriormente con cada transfusión; ácido úrico, Ca, fósforo, iones, gasometría, calciuria, RTP, excreción fraccional de Na y K, glucosuria; con cada transfusión o al menos cada tres meses).⁽¹⁶⁾
- Monitorización de electrolitos e iones (cobre, magnesio, calcio, zinc) cada 1-3 meses y en especial este último en el tratamiento con DFP.
- Recuento leucocitario semanal los primeros 6-12 meses y, posteriormente, cada 2-4 semanas, con el tratamiento con DFP por el riesgo de agranulocitosis.
- **Cambio de quelante**: se plantea por falta de adherencia al tratamiento, intolerancia o ineficacia a pesar de llegar a dosis máximas. En general se pasa de DFO al DFX en base a su mejor perfil de seguridad en relación con la DFP.
- **Intensificación de la quelación**: está indicada la intensificación de la quelación:
 - Si hay indicadores de una inadecuada quelación: una ferritina sérica > 2.500-3.000 ng/ml; una concentración de hierro hepático >15 mg Fe/g de peso seco; un T2* cardiaco <20 ms y/o una caída de la fracción de eyección ventricular izquierda, arritmia o fallo cardiaco.
 - En pacientes con LIC >7 mg Fe/g peso seco que no mejoran con la pauta establecida.

Para los pacientes que se encuentran en monoterapia la intensificación de la quelación consiste en aumentar la dosis diaria y/o el número de infusiones semanales en el caso de la DFO si no han alcanzado la dosis máxima aceptada. Especial vigilancia requieren los niños para no superar el índice terapéutico del quelante. Otra opción es el cambio a otro quelante (de DFO a DFX o viceversa) en los pacientes en los que ya se ha prescrito la dosis máxima recomendada y persistan niveles inaceptables de sobrecarga férrica.

- **Complicaciones cardíacas**: suponen la principal causa de muerte en los pacientes con TM sometidos a régimen transfusional por lo que el principal objetivo es la eliminación o prevención de la sobrecarga férrica cardiaca. Los pacientes con T2* <6 ms tienen un 47% de posibilidades de desarrollar un fallo cardiaco en el año siguiente, por lo que valores cardíacos de T2* descendidos (<20 ms) así como el fallo cardiaco o la aparición de arritmia son indicativos de mayor intensificación en el régimen de quelación.

Opciones:

- Aumentar tanto la dosis como el tiempo de infusión y la frecuencia de administración de DFO para disminuir la toxicidad del hierro no unido a transferrina: infusión *continua*, siete días a la semana. Aun así no deben excederse la dosis de >60 mg/kg/día (ó 40 mg/kg/día en niños en crecimiento).
- Dar terapia combinada de DFP (75-100 mg/kg/día) con DFO (20-60 mg/kg/día, no más de 40 mg en niños en crecimiento, 1-7 días/semana).
- **Cuándo suspender:** cuando se alcanza una ferritina sérica ≤ 500 ng/ml (si ésta es concordante con el resultado de la RM hepática y/o cardiaca) o una LIC <3 mg Fe/g peso seco, debe valorarse la suspensión o la reducción de la dosis del tratamiento quelante (DFX 10-15 mg/kg/d), sobre todo en pacientes con elevado aporte de hierro transfusional, con monitorización estrecha (ferritina mensual y hierro hepático) para determinar de forma precoz niveles tóxicos de hierro.

Para talasemia intermedia y talasemia no dependiente de transfusión, véase capítulo 15.

6. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

6.1. INTRODUCCIÓN

Las personas con TM tienen una esperanza de vida reducida debido a la anemia crónica y a las complicaciones relacionadas junto con la sobrecarga férrica secundaria a las transfusiones periódicas. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) tiene como objetivo sustituir un sistema eritropoyético inefectivo por uno normal, habiendo sido hasta la actualidad la única opción de curación para estos pacientes.^(10,90,91) Recientemente se ha reportado el primer caso de TM tratado con terapia génica.⁽⁹²⁾

El TPH en la TM fue desarrollado como práctica clínica por el grupo de Pesaro durante los años ochenta y noventa. Desde que en 1981 se realizó el primer trasplante, muchos centros están realizando trasplantes a lo largo del mundo con buenos resultados.⁽⁹³⁾ En los primeros estudios se observó que, previamente al inicio del procedimiento de trasplante, los pacientes poseen diferentes factores de riesgo relacionados con la sobrecarga férrica que predicen los resultados del trasplante, tanto en supervivencia global (SG) como en supervivencia libre de enfermedad (SLE).⁽⁹⁴⁾ Estos tres factores son: hepatomegalia (mayor de 2 cm debajo del reborde costal), fibrosis portal y mal cumplimiento del tratamiento quelante. Según la presencia de estos factores, los pacientes se dividen en tres clases:

- Los pacientes de clase I: no poseen ninguno de los factores anteriores; son pacientes con buen manejo de la sobrecarga férrica y, por tanto, pacientes de bajo riesgo que presentan los mejores resultados postrasplante, con SG y SLE de 90% y 80%, respectivamente.
- Los pacientes de clase II: tienen uno o dos factores.
- Los pacientes de clase III: presentan los tres, siendo el grupo de alto riesgo de complicaciones con una alta mortalidad relacionada con el trasplante además de mayor riesgo de rechazo o fallo de implante.

Las principales conclusiones alcanzadas en estos primeros estudios fueron que:

- Una correcta quelación es imprescindible para obtener buenos resultados postrasplante.
- Un mayor número de transfusiones, con el consecuente riesgo de alo sensibilización, tienen un riesgo aumentado de rechazo y recurrencia de la enfermedad de base.⁽⁹⁵⁾
- El trasplante se debe considerar en edades tempranas antes de desarrollar complicaciones relacionadas con la sobrecarga férrica.

6.2. ESTADO ACTUAL DE LOS RESULTADOS DEL TPH

En la última década el mejor conocimiento de la historia natural de las hemo-

globinopatías, los avances en la tipificación del HLA, el desarrollo de regímenes de acondicionamiento adecuados al riesgo del paciente y cada vez menos tóxicos y un mejor tratamiento de soporte han permitido que los resultados del alo-TPH en el paciente con de hemoglobinopatías sean cada vez más satisfactorios.⁽⁹⁶⁾

En el registro de la EBMT se han reportado un total de 3.000 trasplantes y después del año 2000 se han reportado 1.400 trasplantes en 128 centros en 23 países con una media de edad al TPH de 7 años y una SG y SLE a los 5 años del 89% y 79%, respectivamente. Los resultados con donante hermano HLA-idéntico:

- Grupo I y II, en el de los niños trasplantados precozmente las probabilidades de SG y SLE son del 96%-97% y 86%-91%, respectivamente, y un 3% de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT).
- Grupo III, las probabilidades de SG y SLE son del 87%-96% y 66%-80%, respectivamente, y un 3% de MRT.
- Grupo de adultos, tiene una SG y SLE del 67% y 67%, respectivamente, con un 27% de MRT.

La fuente de progenitores hematopoyéticos de elección es la médula ósea de hermano HLA-idéntico. Actualmente se obtienen también excelentes resultados utilizando sangre de cordón umbilical (SCU) de hermano HLA-idéntico.⁽⁹⁷⁾

Los TPH de **donante no emparentado** podrían considerarse en pacientes de bajo riesgo en centros con experiencia, dado que este tipo de trasplante presenta mayor morbilidad y mortalidad relacionada.

El donante debe ser compatible para moléculas HLA clase I (A, B y C) y II (DRB1 y DQB1) tipado mediante técnica de alta resolución y evitar las disparidades de alto riesgo en DP.⁽⁹⁸⁾ Un estudio multicéntrico del grupo italiano publicó datos de 68 pacientes adultos y pediátricos. La supervivencia global y libre de enfermedad fue del 79% y 66%, respectivamente. En el grupo de 30 pacientes pediátricos con características de bajo riesgo la SG y SLE fueron de 97% y 80%; en cambio, el grupo de alto riesgo fue de 65% y 54%.⁽⁹⁹⁾ Los resultados más recientes son de un grupo de 40 pacientes con una supervivencia libre de transfusiones del 82% a los 5 años.⁽¹⁰⁰⁾ El uso de sangre periférica se ha visto relacionado con mayor incidencia de EICH crónica, por lo que no se recomienda.

El uso de SCU de DNE se ve limitado por la mayor incidencia de fallo de implante y la limitación del número de células principalmente para pacientes adultos.^(101,102) Se ha publicado recientemente un estudio con 45 pacientes con prometedores resultados.⁽¹⁰³⁾

La gran mayoría de los estudios publicados han utilizado acondicionamientos mieloablativos, con busulfán y ciclofosfamida ajustando las dosis al grupo de riesgo. La incorporación de nuevas vías de administración de fármacos como el busulfán endovenoso,⁽¹⁰⁴⁾ la posibilidad de monitorizar los niveles de busulfán,⁽¹⁰⁵⁾ el desarrollo de nuevos fármacos como treosulfán,^(100,106) el uso de tiotepa y fludarabina⁽¹⁰⁷⁾ así como tratamientos intensivos de transfusión y quelación férrica previos al trasplante han permitido mejorar los resultados del trasplante.

6.3. PROCEDIMIENTO

En los pacientes que presentan afectación hepática y/o cardíaca grave secundarias a sobrecarga férrica debemos valorar de forma muy estricta la indicación de trasplante. En este grupo de alto riesgo, se debe intensificar el tratamiento quelante, optimizar el soporte transfusional y considerar trasplantes con esquemas de acondicionamiento de toxicidad reducida.

- **Valoración pretrasplante**

Los estudios pretrasplante incluyen el estado serológico, principalmente de CMV y hepatitis B y C así como la valoración de la función pulmonar, cardíaca y hormonal. Se debe valorar también de forma específica el grado de sobrecarga férrica y su daño sobre los tejidos: RM T2* cardíaca, RM R2 hepática, fibroscan o biopsia hepática para valoración de fibrosis.

- **Fuente de progenitores**

La médula ósea de hermano HLA-idéntico es la fuente de elección.

La SCU de hermano HLA-idéntico con celularidad nucleadas $> 5 \times 10^7/\text{kg}$ de receptor.⁽¹⁰⁸⁾

- **Acondicionamiento**

El régimen clásico consiste en:

- Clase 1 y 2: busulfán oral (16 dosis según peso, días -10 a -7) y ciclofosfamida (200 mg/kg dosis total; 50 mg/kg/día los días -5 a -2).
- Clase 3: hidroxiurea (30 mg/kg/día del -45 al 0), azatioprina (3 mg/kg/día del -45 al 0), fludarabina (20 mg/m²/día del -17 al -13), busulfán oral (14 dosis según peso, días -10 a -7) y ciclofosfamida (160 mg/kg dosis total; 40 mg/kg/día los días -5 a -2).

En la actualidad se utilizan otros acondicionamientos que incluyen fármacos de toxicidad reducida: busulfán endovenoso (14 dosis según peso) o treosulfán (14 g/m²/día; 3 días) junto con ciclofosfamida (50 mg/kg/día; 4 días) o fludarabina (40 mg/m²/día; 4 días) y tiotepa (5 mg/kg/día; 2 días).

- **Dosis de busulfán según peso del paciente**

< 9 kg: 1 mg/kg/dosis cada 6 horas.

9 a < 16 kg: 1,2 mg/kg/dosis cada 6 horas.

16 a < 23 kg: 1,1 mg/kg/dosis cada 6 horas.

23 a < 34 kg: 0,95 mg/kg/dosis cada 6 horas.

>34 kg: 0,8 mg/kg/dosis cada 6 horas.

- **Profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped**

Para médula ósea de hermano HLA-idéntico se utilizan Ciclosporina A y metotrexate pauta corta y en el donante no emparentado Ciclosporina A, metotrexate pauta corta y globulina antitimocito (ATG). En el caso de sangre de cordón umbilical se aconseja ciclosporina y prednisona a dosis de 1 mg/kg/día a partir del día +14.

6.4. SEGUIMIENTO

El seguimiento de estos pacientes es muy importante durante el primer año post-trasplante. Se deben realizar controles seriados de parámetros hematológicos como los niveles de hemoglobina, electroforesis de hemoglobina y estudio de quimerismo así como conseguir el control de la enfermedad injerto contra huésped y prevenir complicaciones infecciosas.

Se denomina quimerismo mixto (QM) cuando persisten células del receptor. Esta situación se da aproximadamente en un 10% de los casos. Se conoce que los pacientes que poseen QM presentan una incidencia de fallo del injerto del 29% a los dos años del trasplante. Sin embargo, se han descrito pacientes con quimerismo mixto estable, incluso con un 20% de quimera del donante que están libres de transfusiones.^(109,110)

En el seguimiento a largo plazo se debe tratar la sobrecarga férrica y monitorizar el desarrollo puberal, el crecimiento y las posibles deficiencias hormonales.

6.5. CONCLUSIONES

- En los pacientes jóvenes con TM que posean un hermano HLA-idéntico se recomienda realizar un TPH precoz antes de desarrollar sobrecarga férrica y lesión tisular secundaria. Se debe realizar un tratamiento previo óptimo, con transfusiones y quelación, para prevenir la sobrecarga férrica y el daño tisular.
- En la actualidad el trasplante de médula ósea y de sangre de cordón umbilical de hermano HLA-idéntico ofrecen resultados muy similares.
- El trasplante de médula ósea de donante no emparentado HLA-idéntico puede estar indicado en pacientes de bajo riesgo si se realiza en centros con experiencia.
- La morbimortalidad del trasplante puede ser elevada frente a la alternativa de un tratamiento médico no curativo pero con expectativas de supervivencia prolongada. La aparición de los quelantes orales de hierro y un mejor seguimiento de estos pacientes han permitido una calidad y esperanza de vida superiores, que hay que sopesar frente a los riesgos de un alo-TPH.⁽¹¹¹⁾ Por lo tanto, antes de decidir un trasplante, el médico responsable, el especialista en trasplante, el paciente y/o la familia deben valorar las ventajas e inconvenientes de realizarlo en el caso individual del paciente, teniendo en cuenta su edad, estado clínico, transfusiones recibidas, adhesión al tratamiento y experiencia del centro.

7. OTROS TRATAMIENTOS. MODULACIÓN DE LA HEMOGLOBINA FETAL. TERAPIA GÉNICA

7. 1. MODULACIÓN DE LA HEMOGLOBINA FETAL

Los pacientes afectados de β -talasemia homocigota que asocian deleciones que producen persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (HbF) presentan un curso clínico relativamente benigno.^(112,113) Además, hasta que no se produce la transición de la síntesis desde la HbF a la de tipo adulto (alrededor los 6-9 meses de vida) no presentan manifestaciones clínicas relevantes.⁽¹¹⁴⁾

El aumento de la expresión de HbF en la β -talasemia reduce el desequilibrio α/β y la acumulación y precipitación de cadenas α , disminuye por tanto la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis y aumenta la concentración total de hemoglobina, mejorando la supervivencia de los eritrocitos. En las tres últimas décadas se ha investigado el uso de fármacos, como inductores de HbF en pacientes con hemoglobinopatías. Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos randomizados con suficiente número de pacientes con este grupo de fármacos en pacientes afectados de β -talasemia.^(112,113)

Se han encontrado polimorfismos en 3 loci que explican parte de las variaciones hereditarias en la expresión de HbF en adultos: el locus β -globina en el cromosoma 11, la región intergénica HBS1L-MYB en el cromosoma 6 y el gen que codifica BCL11A en el cromosoma 2. Se sabe que MYB tiene un papel crítico en la eritropoyesis. Los factores de transcripción BCL11A, SOX6 y KLF1 son las llaves reguladoras en la supresión del gen de γ -globina y el cambio de HbF a la forma adulta. Se describe que la inhibición de la expresión de los genes de γ -globina es debida a un proceso de metilación del ADN.^(112,114)

Este conocimiento abre la puerta a un futuro de terapias dirigidas, con el objetivo de modular e incrementar la síntesis de HbF a nivel génico, aunque todavía esta investigación se encuentra en fase teórica y preclínica. Se resumen a continuación aquellos fármacos que ya se han ensayado en pacientes afectados de β -talasemia:

7.1.1. Inhibidores de la metilación del ADN⁽¹¹²⁾

- **5-Azacitidina:** se ha demostrado (en un número limitado de pacientes) que su uso aumenta la síntesis de γ -globina, disminuye el desequilibrio de cadenas de globina y, en consecuencia, aumenta el nivel de HbF. La mielotoxicidad del fármaco, que precisa frecuentes modificaciones de dosis, fue el principal efecto secundario. Los posibles efectos secundarios (citotoxicidad, mutagenicidad, inmunodepresión, mielosupresión y reactivación de virus latentes) han limitado su uso a casos graves, en pacientes adultos, donde no eran posibles otros tratamientos.
- **Decitabina:** a concentraciones bajas presenta un perfil de seguridad más favorable sin causar daño al ADN ni citotoxicidad. La decitabina subcutánea (0,2 mg/kg

dos veces por semana durante 12 semanas), consiguió elevar tanto la hemoglobina basal como la concentración de HbF en cinco pacientes adultos con β -talasemia intermedia. El tratamiento fue bien tolerado siendo el principal efecto secundario la trombocitosis.

- **Hidroxiurea:** los estudios con hidroxiurea (HU) en pacientes con β -talasemia son limitados, aunque es el fármaco más ampliamente estudiado. En pacientes con fenotipo dependiente de transfusiones (β -talasemia mayor, β -talasemia intermedia grave o HbE/ β -talasemia grave), la tasa de respuesta (medida como independencia de transfusiones) varió entre un 30%-70% en talasemia mayor y un 60%-100% en talasemia intermedia. La respuesta en pacientes con HbE/ β -talasemia fue alrededor del 50%. La respuesta parcial, definida como una disminución en los requerimientos transfusionales, varió entre el 15%-50%.
 - **Respuesta:** en pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones, se midió como mejoría del nivel de hemoglobina. La mediana de incremento de este nivel osciló entre 0,5 a 2,5 g/dl, con una gran variabilidad en todos los estudios, indicando que mientras que algunos pacientes conseguían una elevación considerable, en otros pacientes esta era mínima o no perceptible. La proporción de pacientes con un incremento de Hb >1 g/dl varió entre un 40%-70%. La respuesta a HU generalmente se observó en los primeros 3-6 meses de tratamiento con respuestas mantenidas durante el seguimiento a largo plazo. Algunos estudios denotaron una disminución en la respuesta hematológica a partir de los 12 meses de tratamiento.
 - **Dosis:** fue de 10 mg/kg/día, incrementando hasta un máximo de 20 mg/kg/día (la mayoría de investigadores optaron por una dosis fija de 10 mg/kg/día). Un estudio del 2009 sugiere que el aumento hasta 30 mg/kg en un pequeño grupo de pacientes no respondedores no consiguió beneficio adicional.
 - **Toxicidad:** la HU fue bien tolerada a estas dosis, con mielotoxicidad reversible y dependiente de dosis (2%-30%) como efecto adverso más prominente. Otros efectos secundarios fueron gastrointestinales (1%-30%), dermatológicos (hiperpigmentación, alopecia, *rash* o eritema facial), neurológicos (mareo o cefalea). No se evidenciaron efectos secundarios hepáticos ni renales, ni tampoco alteración en función gonadal, y algunas pacientes quedaron embarazadas durante el tratamiento con HU sin desarrollo de malformaciones congénitas en los neonatos. Un paciente sufrió transformación leucémica tras tres años de HU (dosis 19 mg/kg/día).⁽¹¹²⁾
 - **Otros beneficios:** además del nivel de hemoglobina, el tratamiento con HU parece que disminuye la frecuencia de algunas morbilidades en pacientes con β -talasemia como son: la hipertensión pulmonar (cuando se usa en combinación con L-carnitina), mejoría en la función endocrina, disminución de las úlceras cutáneas en miembros inferiores y reducción de la hematopoyesis extramedular. Estos beneficios, especialmente en términos de hipercoagulabilidad, fueron más evidentes en pacientes esplenectomizados.^(3,112)

- **Genotipos de β -talasemia predictivos de respuesta favorable:**

- Genotipo Hb Lepore o $\delta\beta$ -talasemia.
- Coherencia α -talasemia.
- Homocigosidad para polimorfismo XmnI.
- Polimorfismo rs766432 en el intron 2 del gen BCL11A.

- **Ácidos grasos de cadena corta:** a mitad de los ochenta se evidenció el hecho de que los lactantes hijos de madre diabética tenían retardado el cambio de hemoglobina fetal a adulta. Dado que las madres con diabetes tienen elevado el hidrobutilato, se sugirió que el butirato u otros ácidos grasos de cadena corta podrían ser eficaces como inductores de hemoglobina fetal.

La experiencia en pacientes con β -talasemia es escasa e insuficiente para generar recomendaciones. Dos ensayos con butirato de arginina (3 y 5 pacientes) demostraron efectividad a corto, pero no a largo plazo (dosis intravenosa cinco días por semana). Un estudio de tratamiento oral con fenilbutirato sódico (11 pacientes) demostró respuesta en 4 de los 11 pacientes. En dos ensayos con isobutiramida oral (12 y 8 pacientes) se demostró que 2 de cada 8 pacientes dependientes de transfusión presentaron disminución de los requerimientos transfusionales.

Se atribuye la falta de respuesta a butiratos en pacientes con β -talasemia, al hecho de que en estos pacientes se incrementa la expresión de cadenas de α -globina en progenitores eritroides (lo que no ocurre en pacientes con drepanocitosis) y, por tanto, disminuye el efecto favorable del incremento de γ -globina, al aumentar el desequilibrio de cadenas α/β .

- **Otras alternativas:** existen escasos estudios sobre el uso de eritropoyetina (y darbopoyetina α) que documentan un aumento en niveles de Hb en pacientes con β -talasemia intermedia. Otros ensayos han examinado la combinación de HU con eritropoyetina o con fenilbutirato de sodio, pero con escaso número de pacientes y resultados no reproducibles en otros ensayos, sugiriendo un sesgo de comunicación positivo en estos resultados.

7.1.2. Recomendaciones prácticas⁽³⁾

- **Hidroxiurea:** emplear en pacientes, con β -talasemia, no dependientes de transfusiones con:
 - β -talasemia intermedia homocigotos para el polimorfismo XmnI.
 - Pacientes con Hb Lepore o $\delta\beta$ -talasemia.
 - Pacientes dependientes de transfusiones (tanto TM como TI) que presentan aloinmunización.
 - Pacientes con las siguientes morbilidades:
 - Hipertensión pulmonar.
 - Pseudotumor secundario a hematopoyesis extramedular.
 - Úlceras en miembros.
 - **Dosis:** la HU debe comenzarse a una dosis de 10 mg/kg/día, escalando 3-5 mg/kg/día cada ocho semanas hasta la máxima dosis tolerada, sin exceder más de 20 mg/kg/día. Se recomienda la administración concomitante de ácido fólico.

- **Respuesta:** se evaluará a los tres y seis meses de tratamiento. Se define como el incremento de Hb >1 g/dl a los seis meses de tratamiento. Si no existe respuesta debe interrumpirse el tratamiento. En aquellos pacientes que muestren respuesta, esta debe ser reevaluada a los 12, 18 y 24 meses para asegurar el mantenimiento del tratamiento.

Deberá prestarse atención a la mejoría en parámetros de crecimiento, tolerancia al ejercicio, calidad de vida y mejoría de morbilidades clínicas (hipertensión pulmonar, tumores secundarios a hematopoyesis extramedular y úlceras en miembros inferiores).

- **Controles:** se realizarán los siguientes controles para continuar o suspender el tratamiento y vigilar los posibles efectos secundarios:
 - Recuentos hematológicos, función hepática y renal cada dos semanas durante los primeros tres meses y posteriormente mensuales.
 - Evaluación mensual con historia clínica, examen físico y evaluación de posibles efectos gastrointestinales, neurológicos o dermatológicos.
 - Seguimiento función gonadal.
 - No se empleará HU en mujeres embarazadas o en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
- **Toxicidad:**
 - Neutrófilos <1.500/mm³, plaquetas <80.000/mm³, reticulocitos <100.000/mm³.
 - Aumento del 50% o más de la creatinina o aumento de 0,4 mg/dl, o ≥ 5 x valor basal de las transaminasas.
 - Molestias gastrointestinales graves, erupción cutánea grave, úlceras maleolares.

Si aparece alguno de estos criterios de toxicidad, se suspende el tratamiento hasta su desaparición o corrección. Después se reanuda la HU, reduciendo la dosis en 5 mg/kg/d. Si no reaparece la toxicidad después de la 12.^a semana con la dosis ya disminuida, puede volver a intentarse aumentar 5 mg/kg/d cada ocho semanas.

Algunos efectos secundarios tolerables que no obligan a su suspensión pero hacen recomendable una disminución de dosis son náuseas, vómitos, mucositis, diarrea, alopecia, erupción cutánea, detención curva pondoestatural.

7.2. TERAPIA GÉNICA

7.2.1. Fundamento. Vectores

La β -talasemia es una enfermedad debida a mutaciones en el gen de la β -globina. Teóricamente, al ser un defecto monogénico, la sustitución de este gen enfermo por un gen sano en las células madres eritropoyéticas, supondría la curación de esta enfermedad.

La terapia génica ideal para la β -talasemia sería la corrección *in situ* del defecto específico del gen de la β -globina por recombinación homóloga.⁽¹¹⁵⁾ Sin embargo, aunque esta técnica ha tenido éxito en ratones, la baja eficiencia de este proceso y la dificultad de consecución y empleo de células madre humanas para experimen-

tación ha hecho que este procedimiento no se aplique al hombre. La terapia génica actual, en experimentación en humanos, se basa en la adición de un gen de β -globina normal, humano, al genoma existente.

Teóricamente la forma de transferir y expresar el gen curativo en las células madres hematopoyéticas (que se autorrenuevan y permanecen en el tiempo) es simple:

- 1) Se recolectan estas células madres de sangre periférica o médula ósea.
 - 2) Se transfecta esta célula madre con el vector con el gen corrector.
 - 3) Se reinfunde esta célula madre hematopoyética corregida al receptor que previamente ha recibido acondicionamiento con quimioterapia.
- **Condiciones fundamentales que deben conseguirse para una transferencia génica eficaz y segura:**^(116,117)
 - 1) Transducción eficiente y estable.
 - 2) Expresión regulada en la línea eritroide.
 - 3) Expresión genética consistente (específica en la línea eritroide, en un número suficiente de clones, independiente de efectos de posición y de manera mantenida en el tiempo).
 - 4) Ausencia o baja toxicidad genómica.
 - 5) Corrección del fenotipo en modelos preclínicos y en ratones transgénicos.

Los vectores ideales son los retrovirus (oncoretrovirus y lentivirus) puesto que su genoma se integra en las células de forma estable, sin transferir genes virales.

- **Experiencia en humanos:** en 2010 Leboulch comunicó el primer éxito de terapia génica en un paciente con β -talasemia. Usando un vector β T87Q Lentiglobina en un paciente adulto afecto de talasemia $\beta E/\beta^0$ consiguieron eliminar la dependencia transfusional (actualmente lleva 7 años libre de transfusiones).⁽¹¹⁸⁾ Sin embargo, la hemoglobina recombinante solo representa 1/3 del total de la hemoglobina del paciente. Además, se ha demostrado en este paciente una activación de HMGA2, cuya sobreexpresión puede conducir a una ventaja de crecimiento clonal y se encuentra en algunos tumores benignos y malignos.⁽¹¹⁷⁾ En este estudio, los otros dos pacientes participantes afectados de β -talasemia no consiguieron prendimiento de las células madres modificadas genéticamente y precisaron una reinfusión de su médula ósea como rescate hematopoyético.

Actualmente un estudio americano “ β -Thalassemia Major With Autologous CD34+ Hematopoietic Progenitor Cells Transduced With TNS9.3.55 a Lentiviral Vector Encoding the Normal Human β -Globin Gene” (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01639690>) ha iniciado el reclutamiento en pacientes adultos.

7.2.2. Riesgos y limitaciones de la terapia génica:

- **Integración de transgenes** (principal riesgo) que puede producir toxicidad génica y oncogénesis, un fenómeno observado previamente en varios pacientes tratados con terapia génica para inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X.⁽¹¹⁹⁾ Se ha demostrado que el uso de lentivirus se asocia a un riesgo menor de transformación genómica que los retrovirus. Actualmente se está investigando el uso de aislantes cromosómicos tipo cHS4 incluidos en el vector que protege-

rían a la cromatina celular en la cercanía de los lugares de la integración cromosómica evitando la activación de oncogenes.⁽¹¹⁷⁾

- **Diversidad genética** de la población de β -talasemia. Se han descrito más de 200 mutaciones causantes de β -talasemia. Además, el fenotipo de los pacientes varía profundamente en función de la presencia de modificadores (por ejemplo, número de genes α -globina funcionantes o aumento de expresión de la hemoglobina fetal) (véase capítulo 2). Todo ello hace que unos pacientes sean mejores candidatos que otros a la terapia génica.⁽¹¹⁶⁾

7.2.3. Otros métodos alternativos (en fases muy iniciales de experimentación):

- Usar células somáticas, “reprogramándolas” a células madre pluripotenciales.⁽¹¹⁹⁾ Se usa el mismo vector lentivirus para introducir los genes que reprograman estas células y el gen de β -globina.
- Inducir una célula pluripotencial desde una célula somática adulta mediante recombinación homóloga. Teóricamente esta técnica tendría menor riesgo de oncogénesis; sin embargo, presenta el inconveniente que los hematíes derivados de estas células madre inducidas presentan dificultades en la expresión de hemoglobina adulta y para migración a médula ósea.⁽¹¹⁷⁾

En resumen, la terapia génica sigue siendo una promesa de cura para los pacientes con β -talasemia, pero todavía tanto la técnica genética como su aplicación en humanos continúa en una fase muy preliminar de experimentación.

8. ENDOCRINOPATÍA

8.1. INTRODUCCIÓN

Las endocrinopatías son muy frecuentes en la talasemia. La quelación intensiva y el buen cumplimiento disminuyen las complicaciones endocrinas. Una vez instauradas parece posible revertirlas con la intensificación del tratamiento quelante.⁽⁵⁹⁾

Las principales causas de disfunción glandular en los pacientes con talasemia (mayor e intermedia) son:⁽¹²⁰⁻¹²²⁾

- Sobrecarga de hierro (véase capítulo 5).
- Incremento de la absorción intestinal (duodeno) de hierro (secundario a la disminución de expresión de hepcidina).
- Peroxidación lipídica.
- Estrés oxidativo (desequilibrio entre prooxidantes /antioxidantes).

Las principales alteraciones endocrinológicas en los pacientes con talasemia en orden de frecuencia son:^(121,123)

- Hipogonadismo.
- Talla baja.
- Hipoparatiroidismo.
- Hipotiroidismo.
- Intolerancia a la glucosa /diabetes mellitus.
- Insuficiencia adrenal.

8.2. ENDOCRINOPATÍAS

8.2.1. Hipogonadismo

Es la principal consecuencia clínica por sobrecarga de hierro, que en la hipófisis comienza durante la primera década de la vida. Sin embargo, la pérdida del volumen glandular no se objetiva hasta la segunda década.⁽¹²⁰⁾ Está asociado a retraso puberal (prevalencia del 40% en talasemia mayor).⁽¹²¹⁾

Se define: **hipogonadismo** como la ausencia de agrandamiento testicular (<4 ml) en niños y del desarrollo mamario en niñas a la edad de 16 años y **retraso puberal** a la falta del desarrollo puberal completo en niñas a los 13 años y niños a los 14 años.

Tabla 8.1. Evaluación puberal según la escala de Tanner

Desarrollo del pene	Desarrollo mamario	Crecimiento vello púbico
P1: prepuberal	B1: prepuberal	PH1: prepuberal
P2: pubertad inicial (agrandamiento del escroto y testículos 4-5 ml, poco o ningún agrandamiento del pene)	B2: pubertad inicial (estadio de brote mamario)	PH2: pubertad inicial (crecimiento aislado)
P3: pubertad media (agrandamiento del pene y mayor crecimiento de testículos 8-12 ml y escroto)	B3: pubertad media (agrandamiento de mamas y areolas)	PH3: pubertad media (el vello se extiende hasta la sínfisis púbica)
P4: pubertad avanzada (agrandamiento del pene en longitud y anchura, aumento de la pigmentación de la piel escrotal, agrandamiento de testículos 15-25 ml)	B4: pubertad avanzada (la areola y el pezón se proyectan separados del contorno de la mama)	PH4: pubertad avanzada (vello correspondiente a adulto pero el crecimiento es menos extenso)
P5: adulto	B5: adulto (mama completamente desarrollada, la areola no se proyecta más en forma separada del contorno de la mama)	PH5: adulto

- **Factores de riesgo:** mala quelación, sobrecarga de hierro moderada o grave.
- **Fisiopatología:** la siderosis reduce el número de folículos primordiales; depósito de hierro en los túbulos seminales y células de Leydig; fallo pituitario por daño oxidativo y necrosis.^(120,124)
- **Manifestaciones clínicas:** falta de aparición de caracteres sexuales o de progresión puberal en un año o más; el tamaño testicular se mantiene en P2 y el mamario en B3; velocidad anual de crecimiento reducida o completamente ausente; amenorrea (primaria o secundaria).
- **Estudio:** además de los controles rutinarios añadir: test de LHRH, testosterona tras HCG, ecografía pélvica en mujeres (para ver tamaño ovárico y uterino).
- **Manejo:** mejorar/intensificar quelación. Terapia sustitutiva por endocrinólogo.

8.2.2. Talla baja

Prevalencia 40-50%.⁽¹²³⁾ Los patrones de crecimiento son normales hasta la edad de 9-10 años (favorecido por la hipertransfusión). A partir de los 10 años la velocidad de crecimiento comienza a disminuir.⁽¹²¹⁾ Se define **talla baja** como la altura por debajo del percentil tres para sexo y edad; y **velocidad de crecimiento baja** cuando la velocidad de crecimiento (cm/año) está por debajo de 1 DE para la edad y el sexo.

- **Factores de riesgo:** anemia crónica (hipoxia), hiperesplenismo, retraso puberal, alteraciones endocrinas asociadas (tiroides).
La toxicidad por quelación (DFO) es uno de los factores de riesgo para talla baja por la displasia ósea y el déficit de zinc que el quelante genera.^(121,125)
- **Fisiopatología:** insensibilidad o déficit de hormona de crecimiento (GH), disminución de la producción hepática del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1).
- **Manifestaciones clínicas:** talla baja desproporcionada con disminución de la relación del segmento superior/inferior (acortamiento del tronco).
- **Estudios:** descartar déficits nutricionales (malnutrición proteico-calórica, deficiencias de vitamina D, zinc, carnitina, ácido fólico, vitamina A). Descartar enfermedad celiaca. Descartar otros problemas endocrinos: TSH, T4 libre, IGF-1, IGFBP-3, test de GH con clonidina/insulina/arginina (en conjunto, con endocrino pediátrico); homeostasis cálcica (véase capítulo 9), eje pituitario gonadal (testosterona, estradiol, LH, FSH), test de tolerancia a la glucosa, edad y densitometría ósea.
- **Manejo:** corregir hipoxia crónica (régimen de transfusiones adecuado), mejorar quelación, añadir nutrientes deficitarios, corregir alteraciones endocrinas y retraso puberal (referir a endocrinología).

8.2.3. Hipoparatiroidismo

Es una complicación tardía de la sobrecarga de hierro y/o anemia.⁽¹²¹⁾ Habitualmente comienza después de los 16 años de edad.

- **Fisiopatología:** depósitos de hierro en las glándulas paratiroides con hipoparatiroidismo secundario.
- **Factores de riesgo:** mala quelación.
- **Manifestaciones clínicas:** la mayoría son asintomáticos (hipocalcemia asintomáticas) o síntomas leves (parestias).

Los casos severos presentan tetania, convulsiones o insuficiencia cardíaca.

8.2.4. Hipotiroidismo

Aparece en la segunda década de la vida. La mayoría de los pacientes presentan una disfunción tiroidea primaria, rara vez se produce hipotiroidismo por daño en la glándula pituitaria.⁽¹²⁴⁾

- **Fisiopatología:** depósitos de hierro en tiroides, anemia.
- **Factores de riesgo:** mala quelación.
- **Hallazgos:** tiroides no palpable, anticuerpos antitiroideos negativos. Hipotiroidismo subclínico o sintomático.

Las alteraciones tiroideas son reversibles en cualquier estadio.

- **Estudios:** además de estudio de TSH y T4 libre:
 - Ac antitiroideos, ferritina, perfil bioquímico (incluyendo perfil lipídico).
 - Ecografía tiroidea, edad ósea, ECG y ecocardiografía (en casos graves). Valorar RM hipotálamo-hipofisaria en casos seleccionados.

• **Manejo:**

- Hipotiroidismo subclínico (T4 libre normal, TSH > 5-10 μ U/ml): quelación intensiva. No se recomienda amiodarona si existe cardiopatía asociada.
- Hipotiroidismo franco (aumento TSH y T4 libre bajo): L-tiroxina.

8.2.5. Intolerancia a la glucosa. Diabetes mellitus

Prevalencia: variable según series (2%-24%). Puede ser consecuencia de la destrucción de las células B por la sobrecarga de hierro, enfermedad hepática crónica, infección viral o factores genéticos.⁽¹²¹⁾ Inicio precoz antes de la segunda década de la vida.

Según la glucemia:

- Normal: glucemia en ayunas <110 mg/dl y postcarga (2 horas) <140 mg/dl.
 - Intolerancia a carbohidratos: glucemia postcarga (2 horas) \geq 140 mg/dl pero \leq 200 mg/dl.
 - Diabetes: glucemia en ayunas \geq 126mg/dl, postcarga \geq 200mg/dl o glucemia al azar \geq 200 mg/dl.
- **Patogénesis:** similar a la diabetes tipo 2 (resistencia a la insulina). Es infrecuente la cetoacidosis diabética. El control no debe hacerse con la hemoglobina glicosilada (se altera por la disminución de la vida media eritrocitaria, hematopoyesis ineficaz, transfusiones, etc.) sino con la fructosamina (control mensual).⁽²⁾

8.2.6. Insuficiencia suprarrenal

Infrecuente.⁽¹²³⁾ Se presenta principalmente como una insuficiencia suprarrenal primaria (depósitos de hierro en la suprarrenal), aunque también puede presentarse secundaria al daño hipofisario.

- Insuficiencia suprarrenal primaria: cortisol bajo, ACTH elevado.
- Insuficiencia suprarrenal secundaria: cortisol bajo, ACTH bajo.

8.3. SEGUIMIENTO

Se realizará en todos los pacientes teniendo en cuenta parámetros físicos y analíticos:

Exploración física:

Talla en bipedestación y sentado	Semestral
Peso	Trimestral
Estadio Tanner	Semestral

Seguimiento analítico a partir de los 10 años:

TSH, T3, T4, T4L, anti-TPO, anti-TGA	Anual
Calcio, fósforo, proteínas plasmáticas	Anual
Electrolitos séricos	Anual
GH, IGF1, IGFBP-3	Anual
Cortisol, ACTH	Anual
PTH	Anual
LH, FSH, estradiol, testosterona	Anual (a partir de los 12 años)
Glucemia en ayunas, insulina, HBA1c	Anual
Edad ósea	Anual desde los 5 años
Densidad ósea	Bianual (a partir de la adolescencia)

8.4. CONSIDERACIONES ESPECIALES

- Remitir a Endocrinología si hay alguna alteración de las pruebas de cribado para realizar pruebas funcionales: Test TRH/TSH, Test LHRH, Test GH /arginina -clonidina, Test ACTH; e iniciar tratamiento.
- Monitorizar crecimiento y edad ósea en pacientes menores de 3 años que reciben DFO.

8.5. TRATAMIENTO

Dependerá de la glándula afectada, en estrecha relación con endocrinología pediátrica. Una vez instauradas es posible revertirlas con la intensificación del tratamiento quelante.⁽⁵⁹⁾

9. OSTEOPENIA

9.1. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La osteopenia-osteoporosis asociada a la talasemia aparece en el 30%-50% de los pacientes y constituye una de las causas de compromiso de la calidad de vida.

Como consecuencia de los avances en los tratamientos, la supervivencia de los pacientes con talasemia cada vez es mayor pero la osteopenia y la osteoporosis constituyen una de las mayores causas de morbilidad a largo plazo.⁽¹⁾

En los pacientes con talasemia son varios los factores que se han documentado como causa de osteopenia:⁽¹²⁶⁾

- Expansión de la médula ósea del hueso por una eritropoyesis ineficaz.
- Hemosiderosis transfusional.
- Retraso de la pubertad.
- Uso de deferoxamina u otros quelantes orales del hierro.
- Endocrinopatías en el paciente talasémico como un hipogonadismo hipogonadotropo, hipogonadismo primario, hipotiroidismo.
- Niveles de IGF-1 bajos.
- Niveles de vitamina D bajos debido a anomalías en el eje vitamina D-PTH.
- Alteraciones hepáticas.
- Menor actividad física.

Todos estos factores hacen que en el hueso la función osteoblástica esté disminuida con la osteocalcina reducida y que se acompañe de un incremento de la actividad osteoclástica por la vía RANK/RANKL/Osteoprotegina.

Los niños presentan frente a las niñas de manera más frecuente y más severa osteopenia y osteoporosis.

En los niños, la masa ósea normalmente aumenta de manera constante hasta la edad de 12 años y es entonces cuando hay un incremento de la mineralización que coincide con el estirón puberal. Los pacientes con talasemia tienen basalmente menor masa ósea y esta disminuye durante y después de la pubertad especialmente en pacientes con retraso de la pubertad.⁽¹²⁷⁾

El trasplante de progenitores hematopoyéticos que se ha considerado en un tratamiento curativo para los niños con talasemia puede contribuir a la pérdida de masa ósea. Entre los factores asociados están el fallo gonadal, inmovilidad prolongada, descenso de las células osteoprogenitoras, los regímenes de acondicionamiento, déficit de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, uso de ciclosporina y elevadas dosis de corticoides usados para la enfermedad de injerto contra huésped.

Cada vez se da más importancia a la sobrecarga férrica e inadecuada quelación, en la primera década de la vida, que conlleva alteraciones hepáticas y disfunción de varios órganos endocrinos.

Sin embargo, en los pacientes con rasgo talasémico no es un factor que contribuya a tener osteoporosis.⁽¹²⁸⁾

9.2. CLÍNICA

- Complicaciones óseas debidas a la hematopoyesis extramedular: facies tosca, hueso malar prominente, depresión del puente de la nariz, etc. ⁽¹²⁹⁾
- Displasia ósea con esclerosis metafisiaria de los huesos largos o un incremento en las curvas de escoliosis en pacientes con talasemia mayor.
- Dolor óseo o articular: presente hasta en un 34% de los pacientes, más frecuentemente en niñas. El dolor en la columna está más asociado con la osteoporosis debido a fracturas por compresión o degeneración de disco intervertebral. Se ha publicado la asociación de dolor óseo y niveles bajos de vitamina D en niños con déficit de GH.
- Cambios degenerativos en los discos intervertebrales sobre todo significativos a nivel de la columna lumbar.
- Fracturas: ocurren en el 36% de los pacientes y hasta en un 9% de ellos tienen tres o más fracturas. El pico máximo se alcanza pasados los 30 años y los niños están libres de fracturas por regla general hasta los 18 años. Se atribuye a la anemia que los niños tengan una actividad física menor y, por tanto, menos riesgo de fracturas asociadas con actividades recreativas. ^(130,131)

Lo más importante a recordar en los niños con talasemia es que la osteopenia es una enfermedad silente y que las manifestaciones clínicas ocurren cuando son más mayores aunque la disminución de la masa ósea ya esté presente.

9.3. DIAGNÓSTICO ^(132,133)

El diagnóstico de osteopenia en niños no debe basarse sólo en la densitometría ósea. Debe incluir una historia clínica completa, búsqueda de factores asociados y realización de pruebas para evaluar la cinética ósea.

• **Densitometría ósea**

Es un método rápido, preciso, seguro y disponible para realizar en niños. Se prefiere el estudio del hueso trabecular, como columna vertebral o fémur, en pacientes con esteroides o con hipogonadismo. Por el contrario, en los niños con déficit de GH o hiperparatiroidismo, el estudio de elección es el hueso cortical (corporal total).

La densitometría que se recomienda porque tiene valores de referencia es la DEXA, porque aún no podemos tomar como referencia las técnicas de ultrasonidos.

Consideraciones de la International Society of Clinical Densitometry (ISCD) para los niños:

- El puntaje t no debe aparecer en el informe de la densitometría.
- Se prefieren los estudios de columna vertebral o corporal total.
- El valor de la densidad mineral ósea y su asociación con el riesgo de fracturas no ha sido establecido.
- Si el valor es menor de 2DE, se habla de baja densidad ósea para la edad cronológica o una baja densidad mineral ósea para el rango esperado para la edad.
- El diagnóstico de osteoporosis en niños se define como disminución de la densidad ósea por densitometría junto con historia de fracturas, con fractura

de hueso largo en miembros inferiores o aplastamiento vertebral, o dos o más fracturas de hueso largo en miembros superiores.⁽¹³⁴⁾

- **Bioquímica**

Todos los pacientes deben tener realizado un perfil endocrino y óseo:

- 25-hidroxivitamina D.
- PTH, calcio, fosfato.
- Perfil hepático (albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina, transaminasas).

- **Radiografía simple**

La radiografía de columna anteroposterior y lateral ayuda a descartar fracturas incluso en pacientes asintomáticos ya que pueden tener microfracturas.

- **Resonancia magnética nuclear**

El estudio de resonancia de la columna ayudaría a determinar la hematopoyesis extramedular (sobre todo en pacientes con talasemia intermedia) y comprobar los cambios degenerativos, displasia esquelética y alteración de los discos intervertebrales.

- **Evaluar la sobrecarga férrica:** ferritina, resonancia magnética hepática y cardiaca.

9.4. CRONOGRAMA DE PRUEBAS EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS

Realizar de forma bianual a partir de la adolescencia una densitometría ósea. En el caso de iniciar tratamiento con bifosfonatos se realizarán los controles cada seis meses.

En el caso de clínica de dolor óseo, hay que solicitar estudio radiológico de la zona. De forma anual se recomienda resonancia de columna dado el riesgo.

Se recomiendan controles analíticos de metabolismo óseo cada seis meses en estos pacientes.

9.5. TRATAMIENTO^(132,135)

El objetivo es mejorar el depósito de masa ósea y prevenir o reducir el riesgo de fracturas. Primero hay que evaluar los factores implicados y conocer que en la talasemia intermedia interviene más la hematopoyesis extramedular y en la talasemia mayor, el hipogonadismo. La elección de la terapia se basará en la edad, la dependencia de transfusiones, los síntomas y la gravedad de la presentación clínica.

- **Prevención y medidas generales**

Es la medida más importante. La actividad física es muy importante; además de sus beneficios sobre el sistema cardiovascular, reduce el riesgo de diabetes y previene la depresión. Se debería evitar el tabaco con medidas educativas de cara a los adolescentes. Insistir en una dieta rica en calcio.

El diagnóstico precoz de diabetes en estos pacientes ayuda a un mejor control de la masa ósea.

Se debería iniciar un tratamiento con quelantes de hierro lo más precoz posible en aquellos niños politransfundidos para evitar una lesión de los órganos por hem siderosis y una eritropoyesis incontrolada.

- **Calcio y vitamina D**

Las dosis de calcio recomendadas diariamente son:

- 500 mg de 1-3 años.
- 800 mg de 4-8 años.
- 1.300 mg de 9-18 años.

Si no llegan a estos niveles con la dieta (1/2 litro de leche entera al día) o si hay osteopenia, se debería suplementar con vitamina D y calcio. Todos los pacientes deben recibir suplementación con vitamina D: mínimo 800 UI/día y hacer controles bianuales. Tratamientos disponibles:

- Vitamina D3 gotas: 12 gotas al día (= 800 UI).
- Vitamina D para administración mensual: 25.000 UI/mensual vía oral (Deltius®).

- **Bifosfonatos**

Los bifosfonatos son inhibidores de la absorción osteoclástica. Se debe combinar su uso con el de la vitamina D y el calcio. Hay muchos bifosfonatos desde los de uso diario (alendrolato) hasta los intravenosos (pamidronatos).

Los más potentes son los de tercera generación como es el ácido zoledrónico, que ha demostrado aumentar la masa ósea y reducir la pérdida en pacientes talasémicos. La dosis suele ser de 4 mg cada tres meses y no se ha determinado cuál es la mejor duración de tratamiento aunque 12 meses suele ser lo recomendado.

Hay que vigilar sus efectos secundarios, sobre todo a nivel gastrointestinal, y estarían contraindicados en el caso de fractura reciente ya que dificultan su consolidación.

Con el ácido zoledrónico se ha descrito riesgo de osteonecrosis de mandíbula. No se debería administrar si presenta problemas dentales sin evaluar por odontólogo.

Dosis

- *Pamidronato*: 1-2 mg/kg (máximo 60 mg) cada 3 meses intravenoso en 4 horas (se puede administrar de 1 a 2 años). A pasar en 4 horas y con premedicación con paracetamol por síndrome pseudogripal.
- *Alendrolato*: 5 mg/día si el peso es <20 kg o 10 mg si el peso es <30 kg; 35 mg a la semana si el peso es <30 kg, o 70 mg semana si el peso es >30 kg.
- *Ácido zoledrónico*: de 1 a 3 años recibieron 0,025 mg/kg de ácido zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,35 mg) cada 3 meses y los pacientes de 3-17 años recibieron 0,05 mg/kg de ácido zoledrónico (hasta una dosis única máxima de 0,83 mg) cada 3 meses. No ha demostrado más eficacia y sí más riesgo de fracturas.

- **Terapia hormonal**

La prevención del hipogonadismo parece ser muy efectivo en prevenir la osteoporosis así como las deformidades óseas. Se ha propuesto terapia con estrógenos transdérmicos para niñas y gonadotropina coriónica humana para niños.

- **Calcitonina**

En pacientes talasémicos ha demostrado en tratamiento combinado con calcio oral reducir el dolor óseo y mejorar los hallazgos radiológicos de osteopenia. La dosis usada es de 100 UI de calcitonina tres veces a la semana durante un año combinado con 250 mg de calcio. Se puede usar intravenosa o intranasal.

Es importante evitar la hipercalciuria derivada del tratamiento porque puede asociarse a litiasis renal.

9.6. INDICACIONES DE TRATAMIENTO⁽¹³⁶⁾

- 1) Tratamiento profiláctico a todos los niños con talasemia: ejercicio, dieta y, si no llegan a los requerimientos de vitamina D y calcio, iniciar suplementos.
- 2) En el caso de osteopenia en la densitometría iniciar tratamiento con suplementos de vitamina D y calcio. Se pueden administrar tres veces a la semana.
- 3) En el caso de osteoporosis (pico de masa ósea inferior a 2) iniciar tratamiento con bifosfonatos junto con calcio y vitamina D. En el caso de fracturas están contraindicados en la fase aguda al interferir con la remodelación ósea. Se recomienda el uso de una dosis de pamidronato cada 3 meses.

Conviene revisar las guías de nutrición infantil donde se muestran los requerimientos de vitamina D y calcio, así como los diferentes suplementos comercializados que existen.⁽¹³⁶⁾

9.7. PETICIONES DEL LABORATORIO EN LOS PACIENTES CON OSTEOPENIA Y TALASEMIA

Las peticiones para valorar el metabolismo calcio-fósforo y la resorción a nivel óseo son:

- **Básicas:**

- PTH (paratohormona), 25(OH) vitamina D3.
- Bioquímica con calcio, fósforo, fosfatasa alcalina.
- En orina: sedimento con calcio, creatinina, fosfato.

- **Útiles si disponibles:**

- En sangre: medidores de formación ósea: fosfatasa alcalina ósea y fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR); medidores de resorción ósea: cross-lap (telopéptido cross-linking carboxi-terminal del colágeno de tipo 1) y telopéptido aminoterminal.⁽¹³⁷⁾
- En segunda orina de la mañana: desoxipiridinolina en orina (mide resorción ósea).

Permiten ver si predomina la resorción/aposición ósea.^(132,133)

10. CARDIOPATÍA. HIPERTENSIÓN PULMONAR

10.1. CARDIOPATÍA

10.1.1. Introducción y prevalencia

El régimen regular transfusional es el método más eficaz para corregir la anemia en los pacientes con TM, pero este procedimiento da lugar a una progresiva sobrecarga férrica. El Fe se deposita en hígado, corazón, páncreas, tiroides y otras glándulas endocrinas produciendo la lesión del tejido (véase capítulo 5). A pesar de la terapia quelante, un porcentaje importante de pacientes desarrollan miocardiopatía, la mayor causa de mortalidad.⁽²³⁾ La prevalencia del fallo cardiaco oscila entre el 3%-11%.^(67,138,139) Aunque generalmente es consecuencia directa de la sobrecarga férrica cardiaca, siempre hay que tener en cuenta las alteraciones endocrinas que sufren la sobrecarga de forma paralela al miocardio y pueden contribuir a su disfunción.^(2,140)

10.1.2. Manifestaciones clínicas^(1,140)

Pacientes con considerable sobrecarga de Fe pueden permanecer asintomáticos. Una vez establecida la disfunción miocárdica, los síntomas guardan relación con el grado de afectación ventricular. Signos sutiles de inicio precoz pueden confundirse con los efectos de la enfermedad de base (por ejemplo, menor capacidad respiratoria durante el ejercicio). En estadios avanzados, la presentación clínica no difiere de la vista en enfermedad grave del músculo cardiaco de otra etiología: severa limitación para el ejercicio con disnea, congestión hepática y edema periférico.

Miocardiopatía dilatada: la manifestación clínica más común, con características restrictivas.

Arritmia: predominantemente fibrilación auricular (FA). En sobrecargas férricas graves, además de taquiarritmias auriculares, se observan arritmias ventriculares.

Palpitaciones: es un síntoma muy común en pacientes con TM y la causa más frecuente de ansiedad por parte de médicos y pacientes. Deben ser valoradas en el contexto del paciente; puede ser una manifestación de arritmia y su significado pronóstico guarda relación con el grado de sobrecarga férrica y disfunción miocárdica asociada.

Dolor torácico: no es común en la TM salvo que acompañe a una enfermedad intercurrente como la pericarditis o miocarditis.

10.1.3. Diagnóstico^(1,2,140)

• Examen clínico y pruebas complementarias

- **Historia clínica** minuciosa y examen físico.
- **Radiografía de tórax:** puede mostrar cardiomegalia, signos de congestión

por fallo cardiaco, ocasionalmente lesiones costales por hematopoyesis extramedular.

- **Electrocardiograma:** frecuentemente es anormal pero los cambios no son específicos, incluye trastornos de la repolarización de la onda T y el segmento ST, y predominio derecho del voltaje. Ocasionalmente, afectación de la onda P y, más raramente, bloqueo de rama.
 - **Ecocardiograma:** muy útil, disponible ampliamente en la práctica clínica. Aporta un buen número de parámetros: medida de las cavidades, fracción de eyección, fracción de acortamiento; especialmente válido para medir la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI). También muy válido para realizar una estimación no invasiva de la hipertensión pulmonar.
 - **Otros test útiles:** Holter o ECG 24 horas y los test de esfuerzo.
 - **Resonancia magnética cardiaca:** la prueba de elección aporta información sobre la morfología y el funcionamiento del corazón y es óptima para cuantificar los depósitos de hierro (véase apartado 5.3.3.).
- **En caso de insuficiencia cardiaca congestiva:**

Realizar:

- **Laboratorio:** hemograma, bioquímica completa (incluyendo glucosa, creatinina, urea, iones, calcio, fósforo), coagulación con dímero D (descartar embolismo pulmonar en pacientes con síntomas de fallo cardiaco derecho), enzimas cardiacas (descartar miocarditis) y pedir estudios endocrinos (función tiroidea, cortisol y ACTH, PTH, hormonas sexuales, etc.).
- **ECG:** valorar miocarditis, pericarditis, arritmias.
- **Ecocardiograma:** estimar función sistólica y diastólica; descartar derrame pericárdico e hipertensión pulmonar.
- **RM cardiaca:** lo antes posible. En caso de disfunción cardiaca con ausencia de T2* < 20 se deben buscarse otras causas independientes de la sobrecarga férrica. La RM cardiaca con contraste puede ayudar a valorar la presencia de miocarditis.

10.1.4. Tratamiento y seguimiento^(1,140)

Para establecer una estrategia terapéutica en estos pacientes es necesaria la colaboración entre pediatras, hematólogos y cardiólogos. Se requiere el cumplimiento de unas medidas generales de por vida, encaminadas a disminuir el riesgo cardiaco, establecer una pauta de seguimiento según el riesgo e intervenciones cardiológicas particulares.

• **Medidas generales**

- Aumento del nivel pretransfusional de Hb habitual hasta 10-11 gr/dl en pacientes con enfermedad cardiaca.
- Optimizar la terapia quelante (véase capítulo 5).
- Vigilancia y adecuado manejo de otras causas que puedan contribuir al fallo cardiaco como endocrinas (hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo, diabetes mellitus, insuficiencia adrenal), disfunción renal, enfermedad

estructural coincidente o valvular, déficits vitamínicos (vitamina C, tiamina, B6, folato, vitamina D, etc.) o de micronutrientes (carnitina, zinc, cobre, selenio...) y la coexistencia de infecciones.

- Evitar estilos de vida no saludables que incluyen fumar, ausencia de ejercicio físico y consumo de alcohol.

- **Pautas de seguimiento**

La frecuencia de los exámenes cardíacos dependerá de la edad del paciente, la valoración clínica y del riesgo de sobrecarga de Fe cardíaca.

- **Paciente mal quelado**, realizar RM cardíaca de forma prioritaria. En el paciente bien quelado realizar la primera valoración en la pubertad y repetir anualmente. El momento de la primera RM cardíaca no está determinado pero se podría esperar hasta los 8-10 años en TM y hasta los 10-12 en TI.⁽²⁾
- **Paciente asintomático**, con alguna evidencia de afectación cardíaca, revisión cada 3 ó 6 meses. Si la primera RM cardíaca mostrara evidencia de sobrecarga férrica, puede entonces repetirse cada 6 ó 12 meses, para asegurar que el tratamiento va asociado a la caída de los depósitos de Fe (incremento del parámetro RM cardíaca T2* >20 ms).
- **Paciente con síntomas** de afectación cardíaca, revisiones semanalmente cada 1 ó 4 meses, dependiendo de la situación clínica. Una RM cardíaca inmediata será de ayuda para guiar su manejo y las sucesivas son necesarias para valorar la respuesta al tratamiento.

- **Cuidados cardiológicos específicos**

La afectación cardíaca puede requerir un tratamiento específico aunque la esencia del tratamiento debe ser una agresiva terapia quelante para progresivamente extraer los excesivos depósitos de Fe y contrarrestar rápidamente su toxicidad.

El tratamiento de la miocardiopatía es similar a la de cualquier etiología pero teniendo en cuenta algunas diferencias que se dan en los pacientes talasémicos:

- **La edad de presentación**: se trata de una población más joven para iniciar un tratamiento.
- **La reversibilidad**: con posibilidad de resolución completa de la disfunción ventricular con tratamiento dirigido a la movilización del Fe.
- **La comorbilidad**: la sobrecarga férrica también afecta a muchas glándulas endocrinas (pituitaria, tiroides, páncreas, paratiroides y suprarrenales) dando lugar endocrinopatías, trastornos metabólicos y déficit hormonales que pueden exacerbar la cardiopatía.
- **Diferencias hemodinámicas** tanto basales como en la respuesta a la carga. Situación de alto gasto y estado circulatorio hiperdinámico por la anemia con taquicardia, baja TA y cardiomegalia, como mecanismos de compensación fisiológica. Deterioro de la distensibilidad vascular por la sobrecarga férrica. Por todo ello, las medidas terapéuticas habituales, diuréticos, betabloqueantes, IECA, ARA II deben usarse con cautela.
- **Fármacos y otras terapias**
 - **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)** (captopril y enalapril). Los fármacos de elección, aunque no probados en talasémicos,

se emplean ampliamente en la práctica clínica. Con las usuales precauciones, con un paciente bien hidratado y comenzando a dosis bajas, incrementando la dosis hasta el máximo de tolerancia, limitada por la hipotensión. Algunos pacientes que no toleran los IECA por el desarrollo de tos, pueden ser tratados con antagonistas de receptores de la angiotensina II (ARA II) (losartán y valsartán).

- **Digoxina:** agente inotrópico, no debe ser usado en estadios precoces de cardiopatía. Tiene un papel más específico en pacientes con FA.
- **Diuréticos:** son los pilares en pacientes que desarrollan congestión pulmonar o signos de fallo cardíaco congestivo derecho. Los diuréticos de asa como la furosemida deben ser usados con precaución. Por la tendencia fisiológica a tener una afectación miocárdica restrictiva con fallo cardíaco derecho, la disminución de la precarga por el diurético puede producir un fallo cardíaco súbito. Estos efectos pueden precipitar un fallo renal prerrenal. En el medio hospitalario tiene ventaja su uso en infusión continua IV, permite valorar la dosis de diurético en relación con la diuresis, evitando situaciones peligrosas de diuresis masiva, depleción de volumen y fallo cardíaco por bajo gasto. En pacientes no talasémicos con fallo cardíaco es frecuente su asociación con espironolactona como tratamiento adjunto. Pueden ser usados con los IECA y requieren monitorización de los electrolitos.
- **Agentes antiarrítmicos:** no recomendado su uso para tratar de inicio arritmias sintomáticas, producen mayor morbilidad y mortalidad que en individuos no tratados. La decisión de tratar la arritmia en talasémicos debe ser considerada cuidadosamente. La quelación intensiva ha demostrado que reduce la arritmia, por lo que el empleo de antiarrítmicos, si es necesario, suele ser transitorio (<12 meses). La mayoría de las veces las arritmias son supraventriculares, donde lo apropiado es tranquilizar al paciente, mientras que los pacientes con arritmias ventriculares requieren atención urgente.
- **Betabloqueantes:** pueden ser usados para el control de muchas arritmias y están indicados en pacientes con fallo cardíaco establecido, mejoran el pronóstico a medio y largo plazo. La dosificación debe ser baja al principio y subir con cuidado lentamente valorando en días o semanas. En fallo cardíaco el carvedilol, bisoprolol, nebivolol y metoprolol han mostrado ser eficaces.
- **Amiodarona:** se trata del medicamento de elección en arritmias agudas ya que tiene un amplio espectro de efectividad frente a las arritmias supraventriculares y ventriculares con impacto modesto sobre la función ventricular. Contraindicado en caso de hipotiroidismo.
- **Calcio-antagonista y antiarrítmico clase I:** estos agentes deberían evitarse por la tendencia a producir efectos inotrópicos negativos. Aunque su uso está ampliamente extendido sin un estudio formal, no puede ser recomendado en el tratamiento de pacientes con talasemia.
- **Cardioversión:** debería ser considerada en pacientes que no responden a la terapia quelante y a la intervención farmacológica. En situaciones de fallo cardíaco agudo, la cardioversión de una FA a ritmo normal debería ser consi-

derada precozmente, ya que si se restablece la conducción sincronizada cardiaca, mejora el fallo cardiaco.

- **Anticoagulación:** debe ser valorada en pacientes portadores de un catéter permanente por el riesgo de formación de un trombo auricular con embolización y desarrollo de hipertensión pulmonar. Pacientes con FA podrían ser candidatos, solo temporalmente antes de la cardioversión.

10.1.5. Recomendaciones^(1,2)

- **Pacientes asintomáticos** con corazón normal y contenido de Fe en miocardio normal valorado por RM cardiaca:
 - Estimular la continuación de la quelación eficaz.
 - Estimular el mantenimiento de un estilo de vida saludable.
- **Pacientes con incremento del contenido de Fe en miocardio** (medido por RM cardiaca) **pero función normal:**
 - Intensificar la terapia quelante: con deferoxamina sc o iv (24 h x 7 días/semana); considerar la terapia combinada con deferiprona oral y deferoxamina sc.
 - Estimular el mantenimiento de un estilo de vida saludable.
- **Pacientes con afectación cardiaca sin síntomas:**
 - Terapia combinada con deferiprona oral junto con deferoxamina iv o sc (24 h x 7 días/semana) (véase capítulo 5). Mantener tratamiento continuo con deferoxamina hasta que se normalice la función ventricular.
 - Si catéter intravenoso central, realizar anticoagulación.
 - Transfundir lentamente asociando diuréticos aunque con precaución, ya que los pacientes con TM son sensibles a la hipovolemia, corriendo el riesgo de insuficiencia renal aguda.
 - Medicación específica cardiaca.
- **Pacientes en insuficiencia cardiaca congestiva:**
 - Deroxamina iv o sc continua a 50 mg/kg/d. Añadir deferiprona cuando tolere medicación oral (75 mg/kg/d).
 - Anticoagulación si catéter venoso central.
 - Monitorizar la presión arterial y mantener una presión adecuada para el mantenimiento de una perfusión renal y cerebral adecuada más que para conseguir unos valores determinados de tensión arterial, que normalmente son más bajos en los pacientes con TM.
 - Diuresis suave para evitar hipovolemia e insuficiencia renal, con perfusión de furosemida, para poder titular la dosis en función de la diuresis.
 - Tratamiento empírico con corticoides a dosis de estrés como si existiera insuficiencia adrenal hasta que sea descartada.
 - Mantener niveles adecuados de glucosa (con empleo de insulina si es necesario).
 - Corregir el hipotiroidismo e hipoparatiroidismo si lo presentan.
 - En caso de afectación hepática (sobrecarga férrica, hepatitis C, congestión pasiva) con disminución de la presión oncótica, puede ser útil la perfusión de albúmina.

- **Arritmias**

Las arritmias que producen compromiso hemodinámico (mareos, presíncope o síncope) suponen un riesgo clínico importante y casi siempre son consecuencia de la sobrecarga férrica, por lo que debe intensificarse la quelación.

- **Fibrilación auricular:** cardioversión si <48 horas de duración, paciente anticoagulado y se ha descartado la presencia de coágulo auricular. Si presentación subaguda: quelación intensiva + amiodarona iv. Cardioversión si no respuesta. En todos los pacientes con episodios significativos de FA realizar anticoagulación. En pacientes con FA permanente o persistente: se puede realizar tratamiento aislado con radiofrecuencia de las venas pulmonares, pero el cateterismo intervencionista para la reentrada intra-atrial y taquicardias ventriculares no debería realizarse, ya que el problema no es anatómico sino funcional.
- **Arritmias ventriculares:** si graves (Torsades de Pointes): quelación intensiva y valorar la implantación de desfibrilador externo no permanente para permitir la realización posterior de RM.
- **Bloqueo aurículo-ventricular:** suele responder a quelación, aunque no siempre, y la respuesta es lenta, por lo que pueden necesitar marcapasos que permitan la realización posterior de RM; la colocación en el lado derecho permitirá ver mejor el septo y la pared ventricular en la RM.

10.2. HIPERTENSIÓN PULMONAR

10.2.1. Introducción y prevalencia

Entre las complicaciones asociadas al diagnóstico de la talasemia, la hipertensión pulmonar (HTP) ha adquirido una gran relevancia en los últimos años, especialmente en aquellos pacientes con β -talasemia y contribuye a la mortalidad cardiovascular.

La incidencia y prevalencia de la HTP por criterios ecocardiográficos en la β -talasemia varía del 10%-78,8% según los estudios –alrededor del 16% en niños–⁽¹⁴¹⁾ aunque es mucho menor cuando se confirma por cateterismo cardiaco derecho.⁽³⁾ Es mayor en los pacientes con talasemia intermedia que en la talasemia mayor y en aquellos pacientes sin un adecuado control hematológico.⁽¹⁴²⁾ En la actualidad, se considera que la HTP es la principal causa de insuficiencia cardiaca en pacientes con diagnóstico de TI.⁽²⁴⁾

10.2.2. Fisiopatogenia y factores de riesgo

Los mecanismos implicados en la patogénesis de la hipertensión pulmonar, siguen sin demostrarse; por el contrario, sí ha podido comprobarse su asociación con varios factores de riesgo.⁽¹⁴³⁾

La fisiopatogenia de esta enfermedad es el resultado de una compleja combinación de mecanismos, los cuales conducen al aumento del gasto cardiaco y la resistencia vascular pulmonar.

La *hipoxia tisular crónica* y la *hemolisis crónica* parecen desempeñar un papel primordial en la patogénesis, mientras que, los mecanismos individuales involucrados en este proceso serían: el estado anémico prolongado, el aumento del porcentaje de HbF, las alteraciones hepáticas, la presencia de un estado de hipercoagulabilidad, y las disfunciones endoteliales coexistentes.⁽¹⁴⁴⁾ Se caracteriza por la presencia de hipertensión pulmonar precapilar. Sin embargo, la posibilidad de hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica, no se puede excluir totalmente en estos pacientes. Existe mayor riesgo de hipertensión pulmonar, relacionada con la *hipercoagulabilidad*, en aquellos pacientes que asocian: edad avanzada, esplenectomía, antecedentes de trombosis, trombocitosis (recuento de plaquetas $\geq 500 \times 10^9/l$), poliglobulia y otros marcadores de trombofilia.⁽¹⁴⁵⁾

El proceso de hemolisis desactiva el óxido nítrico –arginina a través de la liberación simultánea de arginasa de los eritrocitos–. Tanto el óxido nítrico como los sustratos de arginina, se consumen rápidamente. La consecuencia de este consumo acelerado es la baja biodisponibilidad del óxido nítrico, que se traduce, en última instancia, en la *vasoconstricción pulmonar* y sus posteriores manifestaciones clínicas.⁽¹⁴⁶⁾ A esta vasoconstricción pulmonar también contribuye la existencia de una mayor expresión de receptores de endotelina en el endotelio microvascular y en los monocitos, lo cual favorece dicha vasoconstricción.

La etiología de la hipertensión pulmonar es, por lo tanto, multifactorial, involucrando a una compleja interacción de las plaquetas, los sistemas de coagulación, los eritrocitos y las células endoteliales junto con los mediadores inflamatorios.^(147,148)

10.2.3. Diagnóstico y seguimiento^(2,4,138,139,149)

Para un correcto diagnóstico y seguimiento de las posibles complicaciones, es necesaria una estrecha colaboración entre hematólogos, pediatras y cardiólogos.

- Los pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar confirmada deben ser derivados a un cardiólogo, y su manejo terapéutico debe seguir unas normas locales y/o internacionales estándar para asegurar, de esta forma, un correcto tratamiento de dichos pacientes.
- Evaluación ecocardiográfica de rutina anual para la evaluación de la velocidad de flujo de regurgitación tricuspídea (TRV), especialmente aquellos que pertenezcan a los siguientes subgrupos:
 - Con β -talasemia intermedia, hemoglobina E/ β -talasemia.
 - Esplenectomizados.
 - Nunca o mínimamente transfundidos.
 - Recuentos plaquetarios elevados $>500 (x10^9/l)$.
 - Recuentos de glóbulos rojos nucleados $>300 (x10^6/l)$.
 - Nivel de hemoglobina $<9 \text{ g/dl}$ o elevación de marcadores de hemolisis.
 - Sobrecarga de hierro con concentración de hierro hepático $\geq 5 \text{ mg Fe/g}$ de peso seco o niveles de ferritina mayores de 800 ng/ml.
 - Antecedentes de trombosis.

- Presencia de otros factores de riesgo convencionales para la hipertensión pulmonar.

Diagnóstico:

- **Ecocardiográfico:** aunque la ecocardiografía puede mostrar signos indirectos de hipertensión pulmonar (dilatación de arteria pulmonar y cavidades derechas...), la estimación más directa de las presiones pulmonares se establece midiendo la TRV, si se detecta. Velocidades superiores a 2,5-2,8 m/s por ecocardiografía, correspondientes a una presión sistólica arterial pulmonar superior a 30-35 mm Hg.⁽³⁾

Los valores ecocardiográficos de la TRV deben interpretarse de la siguiente manera:⁽¹⁵⁰⁾

- TRV >2,5 m/s, asintomáticos: pacientes “posibles” de padecer HTP.
- TRV >2,5 m/s, sintomáticos o con otros criterios ecocardiográficos sugestivos de HTP: pacientes “probables” de padecer HTP.
- TRV >3,2 m/s: pacientes “probables” de padecer HTP.
- **Cateterismo:** realizar cateterismo cardiaco derecho en los pacientes con características de “Probables” de tener HTP para confirmar el diagnóstico y evitar los falsos positivos. Supone una grave morbilidad asociada, con la posterior disfunción ventricular derecha.
- **Descartar otras causas de hipertensión pulmonar:** revisar la terapia transfusional (adecuada supresión de eritropoyesis ineficaz), evaluar la función diastólica cardiaca, pulsioximetría nocturna y/o polisomnografía, pruebas de función respiratoria (excluir enfermedad pulmonar restrictiva) y TC de alta resolución, angio-TC y/o gammagrafía de ventilación/perfusión (descartar TEP y fibrosis pulmonar).

10.2.4. Tratamiento

Los pacientes con HTP “posible”, “probable” o “confirmada” se pueden beneficiar de las siguientes intervenciones:⁽¹⁵¹⁾

- Mejorar la terapia pretransfusional, al menos mantener niveles de Hb >9,5 g/dl y disminuir los intervalos transfusionales (disminuyen las citoquinas proinflamatorias).
- Correcto manejo del tratamiento quelante.
- Terapia anticoagulante oral crónica, con la exclusión de las condiciones de alto riesgo de sangrado, por ejemplo, el pseudoxantoma elástico.
- Oxigenoterapia nocturna cuando esté indicada (CPAP si apnea obstructiva o gafas nasales si solo hipoxemia nocturna).
- El tratamiento con hidroxiurea puede ser eficaz en TI y podría serlo en TM aunque no se ha estudiado formalmente.⁽²⁾
- Drogas vasoactivas con efecto sobre las venas pulmonares (sildenafil, bosentán), en pacientes con HTP confirmada y con función sistólica normal del ventrículo izquierdo que no han respondido a medidas más conservadoras. El bosentán puede contribuir al daño hepático, por lo que no se recomienda si hay disfunción hepática por hepatitis C o sobrecarga férrica.

11. HEPATOPATÍA

11.1. FIBROSIS Y CIRROSIS

La fibrosis hepática se define como la acumulación excesiva de una matriz proteica a nivel extracelular. Es un proceso dinámico de progresión y regresión. Sin tratamiento de la causa etiológica puede evolucionar a la cirrosis, en la que además de la fibrosis aparecen nódulos de regeneración con empeoramiento de la función hepática.

La sobrecarga de hierro juega un papel esencial en el daño hepático en pacientes con talasemia, ya sean dependientes o no de transfusiones. La sobrecarga férrica crónica a nivel hepatocelular conduce a la fibrosis y cirrosis hepática.⁽¹⁵²⁾ En ausencia de otros cofactores, a partir de 16 mg/g seco de tejido hepático se inicia la fibrosis. Un 10%-20% de pacientes talasémicos desarrollan cirrosis, la cual disminuye significativamente la supervivencia de los pacientes.⁽¹⁵³⁾

• **Métodos de estadiaje y seguimiento de la fibrosis hepática**⁽¹⁵⁴⁾

- **Biopsia hepática:** *gold estándar*. Invasiva. Riesgo de sangrado. Debido a que la fibrosis es dinámica, a veces su resultado no es fiable. Los estadios de la fibrosis según la histología son (Score METAVIR): F0 = no fibrosis; F1 = fibrosis portal sin septos; F2 = fibrosis portal con septos; F3 = numerosos septos sin cirrosis; F4 = cirrosis.
- **Elastografía transitoria (Fibroscan®):** método indirecto, actualmente la técnica de elección. Se basa en la medición de la rigidez o elasticidad de un tejido. Utiliza un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonidos. La velocidad de propagación de la onda es proporcional a la rigidez del tejido (cuanto más duro sea el tejido, más rápido se propagará la onda). Cuando se compara con la biopsia hepática, la elastografía muestra una sensibilidad y especificidad satisfactorias para medir la fibrosis hepática en pacientes talasémicos con hepatopatías.⁽¹⁵⁵⁾ Una velocidad >9,4 kPa se correlaciona con una fibrosis ≥F2; una velocidad >13 kPa es diagnóstico de cirrosis con una sensibilidad y especificidad próximas al 100%.^(156,157) Se ha demostrado su utilidad en niños y adolescentes.^(158,159) Otro método similar utilizado (con menos experiencia) es el *Acoustic Radiation Force Impulse Elastography* (ARFI).⁽¹⁶⁰⁾
- **Otras aproximaciones diagnósticas:** ecografía abdominal, ferritina, ácido hialurónico plasmático e índice AST/ALT (>1 indica fibrosis avanzada).

• **Prevención/tratamiento**

La quelación crónica revierte o estabiliza la fibrosis hepática.⁽¹⁶¹⁾

11.2. HEPATITIS B

- **Marcadores serológicos del VHB y su interpretación:**^(162,163)

Véase la Tabla 11.1.

Tabla 11.1. Interpretaciones de los resultados de la hepatitis B								
HBsAg	HBeAg	Anti-HBc total	Anti-HBc IgM	Anti-HBs	Anti-HBe	ADN-VHB	ALT	Interpretación
+/-	+	+	+	-	-	+++	+++	H. aguda
+	+	+	-	-	-	+++	-	Tolerancia inmune
+	+	+	+/-	-	-	++	+ / ++	Portador activo
+	-	+	+/-	-	+/-	++	+ / ++	H. precorre
+	-	+	-	-	+	+	-	Portador inactivo
						(<2.000 UI/ml)		
-	-	+	-	+	+	-	-	Curado
-	-	-	-	+	-	-	-	Vacunado

- **Tratamiento**

El tratamiento de la hepatitis B y C está en continuo cambio y debe ser valorado por un especialista de gastroenterología/infectología.

Para más información consultar:

http://www.easl.eu/assets/application/files/ef520780b91cf4f_file.pdf;

<http://aeeh.es/wpcontent/uploads/2012/09/Documento-de-consenso-VHB-de-la-AEEH.pdf>.^(164,165)

11.3. HEPATITIS C⁽¹⁾

El daño hepático realizado por la hepatitis C crónica es mayor en los pacientes talasémicos por la posible presencia concomitante de sobrecarga férrica y coinfecciones con otros virus hepatotropos.

El genotipo más frecuente entre la población talasémica es el 1.⁽¹⁶⁶⁾

- **Diagnóstico**^(1,167)

Los anticuerpos que se desarrollan tras la infección no son protectores, permanecerán positivos toda la vida. La infección activa se confirma con la detección de ARN-VHC en sangre por PCR. Si serologías positivas y ARN-VHC negativo, repetir en tres meses ARN-VHC para confirmar que sigue negativo y confirmar así la recuperación.

- **Fases de la infección por VHC**^(1,167)
 - **Infección aguda:** en niños generalmente es asintomática.
 - **Infección crónica:** se desarrolla en un 70%-80% de casos.
 - **Cirrosis:** en <5% de pacientes jóvenes sin otras enfermedades asociadas y hasta en un 35% en pacientes con otras comorbilidades. Suele aparecer 20-30 años después de la primoinfección.
 - **Reversión:** la reversión de una fibrosis avanzada y de una cirrosis inicial se ha documentado en pacientes talasémicos una vez las causas que provocan el daño hepático (sobrecarga de hierro e infección por VHC) han desaparecido.
 - **Hepatocarcinoma:** se desarrolla en un 1%-5% de pacientes infectados tras 20 años, normalmente siempre con cirrosis previa.
- **Tratamiento**⁽¹⁶⁷⁾
El tratamiento debe ser implementado por los hepatólogos o infectólogos.

11.4. HEPATOCARCINOMA

El hepatocarcinoma es una complicación de la hepatitis crónica (sobre todo por VHC) y/o de la sobrecarga férrica y/o cirrosis.

Es seis veces más frecuente que en población sin talasemia.⁽¹⁶⁸⁾ La sobrecarga de hierro tiene efectos cancerígenos, aumentando el riesgo de presentar hepatocarcinoma, incluso sin cirrosis previa en pacientes talasémicos dependientes o no de transfusiones.^(3,169) La quelación de hierro tiene un efecto protector en el control molecular del ciclo celular y protege frente a los radicales libres de oxígeno.^(170,171)

11.5. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS⁽³⁾

- Cualquier paciente con talasemia y evidencia de hepatopatía debe ser evaluado por un hepatólogo.
- Todo paciente con talasemia intermedia/mayor dependiente o no de transfusiones debe ser monitorizado en cuanto a la sobrecarga de hierro y en caso necesario iniciar quelación de forma precoz (véase capítulo 5).
- Pacientes con talasemia intermedia con ≥ 10 años:
 - ALT, AST, fosfatasa alcalina, ferritina y bilirrubina cada tres meses.
 - Ecografía hepática anual cuando la concentración hepática de hierro sea ≥ 5 mg Fe/g de peso seco de tejido hepático o la ferritina sea ≥ 800 ng/ml.
 - Elastografía transitoria anual cuando la concentración de hierro hepática sea ≥ 5 mg Fe/g peso seco de tejido hepático o la ferritina sea ≥ 800 ng/ml.
 - Alfa-fetoproteína (α FP) anual si existe cirrosis hepática.
 - Pacientes dependientes de transfusión: mismas indicaciones, pero no esperar a los 10 años. Empezar los controles analíticos a los 3-6 meses del inicio de las transfusiones.
- ALT > 50 UI/L durante más de 6 meses, descartar infección por VHB, VHC.
- Vacunar frente a VHB y VHA previo al inicio de un programa de transfusiones.

- Control serologías anuales en pacientes transfundidos:^(165,167)
 - Serología VHC.
 - HBsAg y Anti-HBc total. Si:
 - HBsAg+ y Anti-HBc + → solicitar anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc Ig M.
 - HBsAg- y anti-HBc + → solicitar anti-HBs, anti-HBe y anti-HBc IgM.
- Hepatitis B crónica: ADN-VHB por PCR cuantitativa, HBsAg, HBeAg, AntiHBe, ALT, AST, bilirrubina, hemograma, TPTA, INR, albúmina. Ecografía abdominal. Elastografía hepática. Biopsia hepática cuando todas las pruebas anteriores no son suficientes para tomar una decisión.
- Hepatitis C crónica sin respuesta a la terapia o con cirrosis: cada seis meses ecografía abdominal, fosfatasa alcalina, ALT, AST, bilirrubina, GGT y α FP para diagnosticar de forma precoz un posible hepatocarcinoma.
- Ecografía hepática como cribado de hepatocarcinoma cada 12 meses si no hay fibrosis/cirrosis/hepatitis. Cada seis meses si hay alguna de las anteriores condiciones.

12. INFECCIONES

Las infecciones son actualmente la segunda causa de muerte en pacientes con talasemia después del fallo cardíaco. Por tanto, se deben desarrollar las estrategias diagnósticas y terapéuticas necesarias para disminuir dicho riesgo. Un ejemplo de las implicaciones clínicas y la severidad de determinados microorganismos relacionados con esta enfermedad se muestran en la Tabla 12.1.⁽¹⁾

Un paciente con talasemia no debe ser considerado como inmunocomprometido *per se*, sobre todo si la enfermedad está bien controlada con el tratamiento. Pero sí están bien caracterizadas una serie de anormalidades inmunológicas relacionadas con el proceso patológico, la sobrecarga férrica, la terapia transfusional y el papel del bazo, que sí podrían aumentar el riesgo de padecer infecciones. Estas situaciones, junto con la severidad de la infección en determinados casos, conllevan a que el manejo de un paciente diagnosticado de talasemia con fiebre sí pueda asemejarse al realizado en inmunocomprometidos.

12.1. FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EN TALASEMIA⁽¹⁷²⁾

- **Alteraciones inmunológicas en talasemia**

La patogénesis de la talasemia está basada en eritropoyesis ineficaz, hemólisis y tendencia a incrementarse la absorción de hierro. Por las primeras dos razones el compartimento monocito/ macrófago tiene incrementada su actividad fagocitadora reduciéndose su capacidad para defenderse contra microorganismos patógenos. Por esta misma razón el modelo de reconocimiento de receptores está sobrepasado. Finalmente la anemia, por sí misma, es un factor de riesgo de infección, predominantemente neumonía.

- **Riesgos relacionados con sobrecarga férrica**

El estrés oxidativo generado por la sobrecarga férrica desestabiliza a los lisosomas de los macrófagos perdiendo su función protectora. Por otro lado, la sobrecarga férrica afecta a la función fagocítica; y, por último, los linfocitos también presentan alteraciones funcionales relacionadas con el exceso de hierro.

- **Riesgos relacionados con transfusiones de sangre alogénica**

Los agentes infecciosos más comunes transmitidos por vía sanguínea a través de las transfusiones son: virus de la Hepatitis C (VHC) (30,65 donantes positivos/100.000 unidades), virus de la Hepatitis B (VHB) (30,65 donantes positivos/100.000 unidades) y virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH) (6,09 donantes positivos/100.000 unidades). (Plan Nacional de Hemoterapia 2006. RD 1.088/2005. 16 de septiembre). Pero existen agentes infecciosos adicionales que también pueden ser transmitidos por las transfusiones sanguíneas: Parvovirus B19, virus del Dengue, *Babesia microti*, *Plasmodia species*, Leishmania, Brucella, *Trypanosoma cruzii*, *Treponema pallidum* y priones de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

- **Riesgos relacionados con la esplenectomía**

En la asplenia la producción de anticuerpos en respuesta a nuevos antígenos, mediada por linfocitos CD4 está afectada. La fagocitosis eficiente depende de los macrófagos esplénicos y de la producción de ciertas sustancias (opsoninas, properdina, tufsina), todo ello disminuido en pacientes esplenectomizados.⁽¹⁷²⁾ De ello se deriva el riesgo aumentado de sepsis por cualquier microorganismo. Sin embargo, son los patógenos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Escherichia coli* y *Neisseria meningitidis*) los más peligrosos. Los pacientes talasémicos esplenectomizados presentan una de las más altas tasas de sepsis y de sepsis fatal. La estrategia de la profilaxis con penicilinas y las vacunaciones preesplenectomía han reducido de manera importante este tipo de complicaciones.

12.2. INFECCIONES VIRALES

- **Parvovirus B19.** Es un virus de pequeño tamaño, con una sola cadena de ADN y sin envoltura lipoproteica. Después de la infección presenta alta carga viral durante una semana, luego el ADN desaparece durante la producción de anticuerpos neutralizantes (IgM durante 6-8 semanas y, posteriormente, IgG).⁽¹⁷³⁾

Vías de transmisión: son respiratoria (la más importante) y vía sanguínea a través de transfusiones (se calcula que existe ADN en un 1% de donantes sanos).

Clínica: cuadro pseudogripal con fiebre, escalofríos, cefalea, molestias abdominales, rinorrea y rara vez *rash* o exantema purpúrico (periodo de viremia); artropatía y eritema en mejillas, tronco y extremidades (fase de convalecencia). En pacientes con hemoglobinopatías puede causar la llamada “crisis aplásica transitoria” que se caracteriza por: anemia variable, desaparición de reticulocitos (<0,2%), ausencia de progenitores eritroides en médula ósea y proeritroblastos gigantes con inclusiones intranucleares al principio de la crisis y viremia. Pasada la infección, los pacientes se vuelven inmunes, salvo en estados de inmunosupresión grave como el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), infección por VIH, etc.

Manejo de la crisis aplásica: incluye soporte transfusional o intensificación del soporte transfusional previo y monitorización estrecha. La administración de inmunoglobulinas puede ser beneficiosa en casos de cronicación de la enfermedad.

- **Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**

Con las medidas actuales de prevención y la aplicación de técnicas diagnósticas más sensibles a los donantes ha disminuido dramáticamente. Se han de realizar controles seriados según las recomendaciones (véase capítulo 3). En caso de seroconversión, tratamiento según servicio de infecciosas especializado.

En ausencia de tratamiento el **tiempo medio de progresión** desde la seroconversión a la enfermedad se sitúa en torno a 7-11 años dependiendo de la edad al diagnóstico, carga viral y la existencia de infección primaria sintomática.

Consideraciones especiales:

- Efectos adversos de los antirretrovirales sobre el sistema endocrino y el metabolismo de la glucosa que, añadidos a los propios de la enfermedad, podrían ser más significativos.

- Esplenectomía: aunque en la actualidad no hay evidencia de que facilite la progresión de la enfermedad infecciosa, la decisión de realizar dicho procedimiento en pacientes con talasemia infectados por VIH debería tomarse con las máximas precauciones, debido a la inmunodeficiencia añadida que supondría la intervención.

Tabla 12.1. Efectos de la infección en talasemia e implicaciones prácticas⁽¹⁾

	Transmisión sanguínea	Relevancia para la severidad				Orientación para manejo práctico			
		Anemia	Esplenectomizado	Sobrecarga hierro	Quelación Hierro	Vacuna disponible	Sensible a antibiótico amplio espectro	Suspender quelación si sospecha	Notas
Parvovirus B19	++	+++	-	-	-	No	-		Embarazo
VIH	+++	+/-	¿+?	+	-	No	-	No	
VHB	+++	-	-	¿+?	-	Sí	-	No	
VHC	+++	-	-	++	-	No	-	No	
CMV	++	+	-		-	No	-	No	TPH
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	¿+?	+++	-	-	Sí	Sí	Sí	
Meningococo	-	-	+++	-	-	Sí	Sí	Sí	
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-	+++	-	-	Sí	Sí	Sí	
Klebsiella	-	+	-	+	-	No	Sí	Sí	
Pseudomonas	-	+	++	+	-	No	Sí	Sí	
<i>Vibrio vulnificus</i>	-	+	-	+	-	No	Sí	Sí	
E. coli	-	+	-	+	-	No	Sí	Sí	
Salmonella	-	+	+	+	-	No	Sí	Sí	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	+	-	-	+++	+++	No	No	Sí	Deferoxam.
Mucor sp.	-	-	-	++	++	No	No	Sí	Deferoxam. Inmunosupr.
<i>Pythium insidiosum</i>	-	++	+++	++	-	Sí	No	¿Sí?	Actividades agrícolas

- **Virus de la Hepatitis B y C.** Véase capítulo 10.

12.3. INFECCIONES BACTERIANAS

• **Infecciones bacterianas en esplenectomizados**

Las sepsis fulminantes en pacientes asplénicos clásicamente han sido causadas por organismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, siendo el primero de ellos el más frecuente (57% de las infecciones) y el responsable de la mayor mortalidad (59% de las muertes).

En el contexto de paciente esplenectomizado la fiebre debe ser interpretada como un signo de posible sepsis pues el deterioro clínico sin tratamiento apropiado puede ocurrir en horas. La sepsis puede producirse tras síntomas respiratorios de vías altas o bajas, pero también puede desencadenarse sin síntomas previos. La meningitis es más común en niños.

- **Tratamiento:** la administración de antibióticos **no** debe retrasarse por realizar determinadas pruebas diagnósticas, incluyendo punción lumbar. No existen protocolos estandarizados de antibioterapia empírica en estos pacientes, por lo que las recomendaciones están basadas en opiniones de expertos. En niños, la cobertura antibiótica debería incluir vancomicina (60 mg/kg/iv/d repartida en 4 dosis, máximo 4 g/d), más ceftriaxona (100 mg/kg/iv/d repartido en 2 dosis, máximo 4 g/d) o cefotaxima (300 mg/kg/d repartido en 3-4 dosis, máximo 12 g/d). En caso de alergia a beta-lactámicos deberían recibir fluorquinolonas tras discutir el balance de riesgo/beneficio con las familias.

• **Yersinia enterocolítica**

Bacilo Gram negativo que se transmite mayoritariamente por consumo de carne contaminada poco cocinada, también por leche o agua. Menos frecuente es la transmisión por transfusión de sangre procedente de donantes infectados asintomáticos. De manera característica es una bacteria intracelular y con gran apetencia por el hierro, por lo que en pacientes con sobrecarga férrica puede dar lugar a cuadros clínicos muy severos. El tratamiento quelante con DFO también contribuye al aporte de hierro a la bacteria y facilita su diseminación.

- **Manifestaciones clínicas:** incluyen diarrea, dolor abdominal y fiebre; náuseas y vómitos también se pueden añadir. La faringitis puede acompañar al cuadro y servir en el diagnóstico diferencial con otras causas de diarrea bacteriana. En algunas ocasiones la clínica puede ser confundida con una apendicitis aguda. En algunos casos pueden quedar secuelas extraintestinales como eritema nodoso o artritis reactiva, más frecuente en adultos. La sepsis, con una mortalidad del 50%, es la complicación más temida en ausencia de un adecuado tratamiento antibiótico.
- **Diagnóstico:** se basa en aislamiento en coprocultivo (preferido), cultivo de ganglios mesentéricos, exudado faríngeo, líquido peritoneal o sangre. Serológicamente, un anticuerpo IgM positivo podría apoyar al diagnóstico de yersiniosis aguda, aunque se ha de tener en cuenta que tiene reactividad cruzada con otros gérmenes. También puede ayudar al diagnóstico una seroconversión de Ac IgG.

- **Tratamiento:** Ante la sospecha de infección por *Yersinia* en un paciente con TM, las primeras medidas deben ser:
 - Suspender inmediatamente el tratamiento quelante con DFO.
 - Obtener muestras adecuadas para el diagnóstico.
 - Comenzar tratamiento antibiótico inmediatamente.

En caso de requerir tratamiento, se debe utilizar ciprofloxacino 500 mg/vo/12 h en >12 años o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) 8 mg TMP/kg/d dividido en dos dosis durante cinco días en niños menores de esa edad. En casos de infección grave o sepsis se debería utilizar la vía intravenosa con una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona 100 mg/kg/d en una dosis o repartida en dos), combinada con gentamicina (5 mg/kg/d repartida en 1-3 dosis). Alternativas: meropenem. Considerar intervención quirúrgica precoz en caso de abscesos.

La duración óptima del tratamiento serían tres semanas. Se aconseja sustituir la DFO por otro quelante debido al riesgo descrito de recurrencia de infección. Por otra parte, aunque está claro que se ha de retirar el DFO, se puede mantener el tratamiento con DFX o DFP.

- **Klebsiella especies**

Las infecciones por esta bacteria están asociadas a una gran morbimortalidad. En algunas series retrospectivas la prevalencia fue de un 7,5% con un 16% de mortalidad y un 25% de secuelas neurológicas. El espectro clínico incluye sinusitis, infección intracraneal, meningitis, sepsis y abscesos piogénicos en hígado, pulmón y riñones.

- **Pseudomonas aeruginosa**

Es el patógeno más frecuentemente asociado en estos pacientes con catéter venoso central y la esplenectomía parece ser un factor predisponente. Puede causar infecciones graves como meningitis.

- **Vibrio vulnificus**

Es un patógeno esporádicamente descrito en estos pacientes causante de infecciones severas, incluyendo sepsis, infecciones de heridas y meningitis. La sobrecarga férrica es, probablemente, el mayor factor predisponente. El tratamiento de elección son tetraciclinas. Como alternativa tenemos la cefotaxima y el ciprofloxacino.

12.4. INFECCIONES FÚNGICAS

- **Mucor especies**

Las mucormicosis son infecciones oportunistas relacionadas con sobrecarga férrica y DFO. En pacientes con talasemia han sido observadas solamente en pacientes inmunodeprimidos tras TPH. El tratamiento de elección es la anfotericina B.

- **Pythium insidiosum**

Es un hongo oomiceto que carece de ergosterol en su membrana plasmática por lo que no responde adecuadamente a antifúngicos. Es una zoonosis y se han descrito formas graves (cutánea, vascular o diseminada) en pacientes con talasemia. Se ha probado una vacuna con buenos resultados preliminares. Existen diferentes formas clínicas, pero por el momento no ha sido descrito en nuestro medio.

12.5. PARASITOSIS

• **Malaria y talasemia**

La evidencia de un factor protector ante la malaria de pacientes con β -talasemia es mayor en estados heterocigotos, pero no en homocigotos, por lo que el riesgo de contraer la enfermedad en estos últimos dependerá de su condición clínica (anemia, esplenomegalia, sobrecarga de hierro, etc.). Por ello se deberán realizar medidas de prevención en estos pacientes ante viajes a zonas endémicas.

Con respecto a la transmisión de malaria por transfusiones, se excluyen temporalmente a aquellos donantes procedentes de zonas endémicas o con visitas recientes a ellas.

• **Enfermedad de Chagas relacionada con transfusiones**

Debido a los movimientos migratorios desde Latinoamérica a Europa se ha evidenciado un aumento de donantes potencialmente transmisores de esta enfermedad, transmitida por el *Trypanosoma cruzi*. En la actualidad se realizan en nuestro país estudios de despistaje a aquellos donantes de riesgo.

12.6. MANEJO URGENTE DEL PACIENTE CON SÍNDROME FEBRIL

(Figura 12.1)

La fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ en un paciente con β -TM es siempre una urgencia y debe valorarse lo antes posible junto con un especialista en este tipo de pacientes siguiendo una sistemática rigurosa.⁽¹⁷⁴⁾

• **Historia clínica**

- ¿Transfusiones recientes, medicación (ribavirina, interferón, etc.)?
- ¿Sobrecarga férrica/tipo de quelante?
- ¿Esplenectomía? En caso afirmativo, ¿vacunaciones?, ¿profilaxis antibiótica?
- ¿Portador de catéter venoso central?
- ¿Historia de litiasis biliar?
- Infecciones virales: ¿VHB, VHC, VIH? ¿Tratamiento antiviral?
- ¿Viajes recientes a zonas endémicas de malaria o Chagas?

• **Sintomatología**

- Síndrome diarreico +/- faringitis (*Yersinia*).
- Dolor abdominal en hipocondrio derecho (colecistitis).
- Sintomatología neurológica (meningitis, abscesos).
- Disuria, polaquiuria.

• **Exploración física**

- Signos de sepsis: estupor, hipotensión, mal relleno capilar, pulso irregular. Saturación de oxígeno.
- Auscultación cardíaca (endocarditis) y pulmonar (neumonías).
- Abdomen: abdomen agudo, dolor en hipocondrio derecho a la palpación. Cicatriz de esplenectomía.
- Heridas cutáneas (*Pythium*).

• **Pruebas complementarias**

- Hemograma con recuento diferencial: leucocitosis con desviación izquierda, agranulocitosis (deferiprona), trombopenia.

- Bioquímica con función renal, hepática, iones, reactantes de fase aguda.
- Cultivos de sangre periférica y catéter, orina, heces, líquido cefalorraquídeo (si existen signos meníngeos y la situación permite una punción lumbar). Contactar con servicio de Microbiología para la solicitud de muestras más apropiadas según sospecha clínica.
- Pruebas radiológicas para buscar foco (ecografía abdominal, radiografía de tórax, ecocardiografía, TC, etc.).

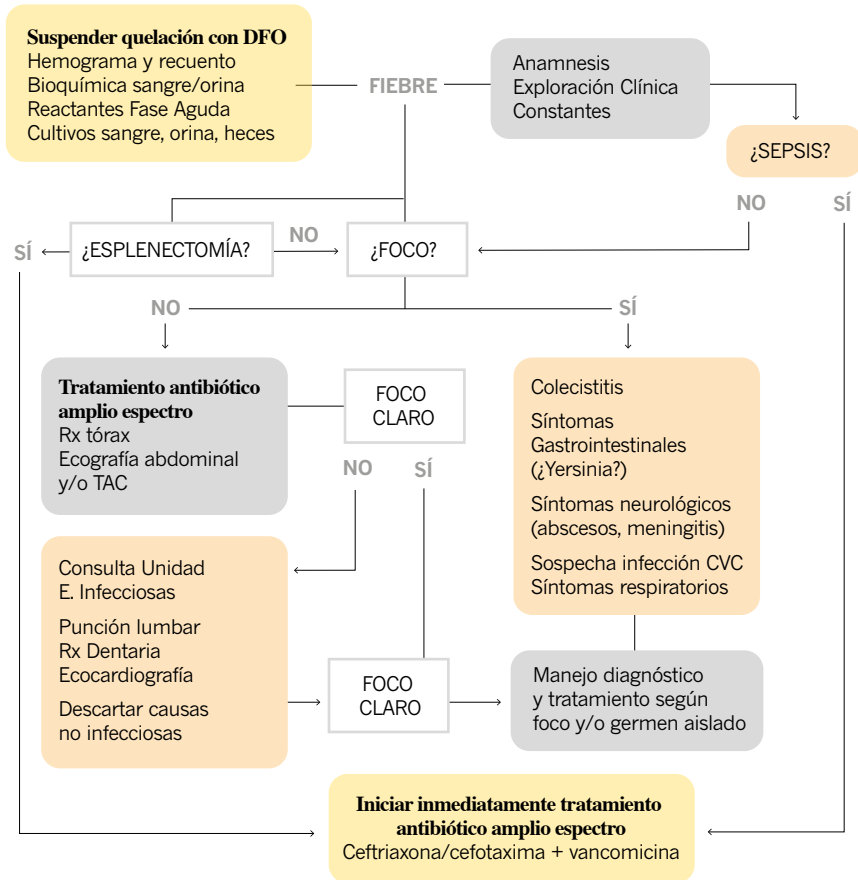


Figura 12.1. Algoritmo de manejo de la fiebre en talasemia (adaptado de^(1,174)). No olvidar en el diagnóstico diferencial los virus como causa de la fiebre, sobre todo en invierno, que requerirán recogida de muestras para técnicas microbiológicas específicas.

13. ESPLENECTOMÍA. COLECISTECTOMÍA

13.1. ESPLENECTOMÍA

En los pacientes afectados de β -talasemia, la esplenectomía produce un aumento ostensible del número de glóbulos rojos circulantes, y menor necesidad de transfusiones, y por este motivo ha sido práctica habitual en la mayoría de ellos hasta hace unos años, a pesar de las complicaciones que comporta a corto y largo plazo.⁽¹⁷⁵⁾ Sin embargo, **su uso actualmente está en clara recesión**. Además del importante riesgo de infecciones por gérmenes encapsulados al que queda expuesto el paciente, especialmente el niño menor de 5 años (debería evitarse a esa edad, y está contraindicada claramente en menores de 2 años), el procedimiento conduce a un estado de hipercoagulabilidad y a la posibilidad de importantes efectos secundarios tromboembólicos, que pueden ocurrir hasta los 4-10 años después de la esplenectomía, sobre todo en los casos de talasemia intermedia, y más aún en caso de Hb H-Constant Spring. Por otra parte, aumenta la toxicidad del hierro al disminuir la capacidad de almacenamiento con redirección a otros órganos.^(1,17,176,177)

Sin duda, la mejora en las prácticas transfusionales disminuye la prevalencia de hiperesplenismo, por lo que el procedimiento debe plantearse en menos ocasiones. En este sentido, se admite que el hecho de transfundir antes de que la Hb descienda por debajo de 9,5 o 10 mg/dl, no solo puede prevenir el hiperesplenismo, sino que puede revertirlo, y por ello no debe decidirse una esplenectomía en estos pacientes antes de someterlos a una buena práctica transfusional durante al menos cinco años.^(1,17)

13.1.1. Indicaciones

- Pacientes en régimen transfusional, cuyo hiperesplenismo obligue a aumentar el número de transfusiones de tal manera que el aumento de los depósitos de hierro no puedan controlarse con el tratamiento quelante del hierro.
- Importante hiperesplenismo (gran esplenomegalia, con peligro de rotura esplénica y pancitopenia). En el momento actual se considera que una esplenomegalia masiva aislada no es indicación de esplenectomía. Como se ha mencionado, incluso podría revertirse en unos años el hiperesplenismo asociado, corrigiendo la práctica transfusional.
- Necesidad de un volumen anual de transfusión por encima de 225-250 ml/kg con concentrado de hematíes (Hcto 75%), lo que podría indicar la existencia de un hiperesplenismo. Habrá que corregir el volumen máximo anual tolerable si el producto transfundido tiene como promedio un Hcto menor del 75%. En esos casos de elevada necesidad transfusional es importante descartar la presencia de aloanticuerpos, como otra posible causa del problema.

13.1.2. Procedimientos

- **Laparoscopia versus cirugía abierta:**^(178,179) se considera la laparoscopia como la mejor opción: menor tiempo operatorio, rápida recuperación, motivos estéticos e incluso se ha realizado sin complicaciones en casos de bazo de gran tamaño, aunque ocasionalmente eso podría indicar cirugía abierta.
- **Esplenectomía total versus esplenectomía parcial:** en la actualidad la esplenectomía total sigue siendo la opción más segura. La esplenectomía parcial ha sido defendida por algunos autores en los últimos años con el objetivo de preservar tejido esplénico funcional y disminuir las consecuencias de su ablación total, especialmente crítica en el niño pequeño. Sin embargo, en demasiadas ocasiones la proliferación posterior del tejido ha obligado a reintervenciones para su exéresis completa.
- **Embolización:** la embolización y reducción secundaria del bazo se ha empleado como opción^(180,181) aunque tiene riesgos⁽¹⁸²⁾ (fiebre, dolor). No permite examinar el abdomen como en otro tipo de esplenectomía y el paciente puede requerir igualmente una esplenectomía con el tiempo.
- **Otras recomendaciones en la esplenectomía:**
 - Revisar siempre la posibilidad de bazos supernumerarios.
 - Revisar y hacer una biopsia del hígado, como forma de vigilancia de toxicidad por el hierro, por otros tóxicos o para vigilar la presencia de enfermedad hepática por factores infecciosos o metabólicos.
 - Debe investigarse siempre si existe litiasis biliar o síntomas de enfermedad biliar, más frecuente en la TI, pues en ese caso estaría recomendado una doble exéresis, colecistectomía y esplenectomía, en el mismo acto operatorio.⁽¹⁸³⁾

13.1.3. Prevención de infecciones⁽¹⁸⁴⁻¹⁹⁰⁾

El mayor riesgo de la esplenectomía, especialmente en el niño menor de 2 años, es la sepsis fulminante (30 veces más que en la población “normal” en series antiguas, antes de las prácticas actuales de antibioterapia) que comporta una mortalidad del 50% a pesar de una atención intensiva. Puede verse también en el adulto, incluso se ha descrito hasta 25-40 años después de una esplenectomía. El momento de mayor riesgo está entre uno y tres años después de la intervención. Preocupan especialmente las infecciones por gérmenes encapsulados, pero también las infecciones por Gram negativos y por protozoos (babesiosis, malaria).⁽¹⁹¹⁾

- **Vacunaciones anteriores:**

Lo ideal es haber terminado el esquema adecuado de vacunación al menos dos semanas antes de la esplenectomía o, si es necesario, administrarlas dos semanas después en casos de esplenectomía urgente (por ejemplo, traumática). Los pacientes deben estar al día de las vacunas conjugadas frente al neumococo, meningococo C y *Haemophilus influenzae* (véase sección de vacunas). Se recomienda administrar la vacuna conjugada de la meningitis B, la vacuna neumocócica 23-valente en mayores de 2 años, una dosis de la vacuna de meningitis C (o considerar la tetravalente⁽¹⁾) y la de la varicela. Se pueden administrar distintas vacu-

nas juntas en el mismo día pero debe hacerse con jeringas diferentes y en lugares anatómicos separados al menos 2,5 cm. Hay que tener en cuenta que en los pacientes no vacunados o insuficientemente vacunados y dependiendo de la edad puede ser necesario iniciar las vacunaciones específicas hasta cuatro meses antes de la esplenectomía (véase tabla 19.1 en Anexos).

En relación con la meningitis C y *Haemophilus influenzae*, estando las vacunas respectivas incluidas en el calendario vacunal oficial, los niños deberán recibir una dosis de recuerdo, a pesar de haber sido vacunados, si la última dosis fue dos o más años antes.

- **Vacunaciones posteriores:**

Pasadas dos semanas después de la esplenectomía:

- *Vacuna antigripal* anualmente.
- *Vacuna antineumocócica 23-valente* (a los 3-5 años de la primera dosis).¹
- *Vacuna antimeningocócica conjugada C o tetravalente* (a los 3-5 años).²

- **Tratamiento antibiótico:**

- Se recomienda como primera opción la penicilina V oral 125 mg dos veces al día en <2 años ó 250 mg dos veces al día en >2 años (se debe administrar en ayunas para su correcta absorción). Otras opciones son la amoxicilina o macrólidos en caso de alergia a la penicilina.
- Duración del tratamiento: no existe consenso, aunque por lo menos es obligado administrarla hasta dos años después de la esplenectomía, y al menos hasta los 5 años de edad. La guía inglesa lo recomienda hasta los 16 años.⁽¹⁹⁰⁾ La duración en todo caso dependerá de factores individuales de severidad (falta de respuesta de anticuerpos a la vacuna, infección invasora por neumococo). Pocos autores defienden aún el tratamiento indefinido. Todo ello deberá reevaluarse a la luz de la llegada y utilización de nuevas vacunas, posiblemente más eficaces.

- **Educación familiar:** es fundamental advertir a la familia o cuidadores que deberán consultar siempre ante cuadros febriles (>38,5 °C) para valorar rápidamente la necesidad o no de recibir tratamiento antibiótico previa práctica de cultivos. Deben conocer que persiste la posibilidad de infecciones graves a pesar de estar recibiendo las inmunizaciones adecuadas.

¹ En el caso excepcional de una esplenectomía en un niño menor de 2 años debería revacunarse con vacuna 23-valente a los 2 años, y revacunarse al cabo de 3-5 años. No hay consenso sobre la necesidad de dosis de recuerdo posteriores (la guía británica⁽¹⁹⁰⁾ recomienda cada cinco años si no se puede determinar el título de anticuerpos, pero las guías americanas^(184,189) y la AEP⁽¹⁸⁵⁾ no recomiendan más de dos dosis).

² En España se recomienda que al menos una dosis de meningococo C se administre en forma de vacuna tetravalente (hay dos preparados Menveo®, aprobada para mayores de 2 años, y Nimenrix®, aprobada a partir de 12 meses, que cubren los serotipos A, C, W-135 y Y).

13.1.4. Prevención de otras complicaciones^(1,17,176,177)

- Trombocitosis (en general, con aumento de eritroblastos): es frecuente después de la esplenectomía, más aún en la TI, alcanzando a veces recuentos de hasta 1-2 millones/mm³. Hasta el momento, es práctica habitual la administración de aspirina a bajas dosis después de la esplenectomía en estos pacientes. Las últimas guías europeas recomiendan la administración de aspirina si la trombocitosis es importante y mantenida.⁽²⁾ No obstante, no hay evidencia al respecto.
- Trombosis venosas y tromboembolismos, y accidentes cerebrovasculares: se considera que la misma enfermedad de base comporta ya un cierto estado protrombótico, y ello se acentúa después de la esplenectomía. Mucho más frecuentes en caso de TI y α -talasemia Constant-Spring, ocurren como promedio a los ocho años de la intervención.
- Hipertensión pulmonar: más frecuente también después de la esplenectomía en la TI (véase capítulo 10).

13.2 COLECISTECTOMÍA

La formación de cálculos biliares es frecuente en la β -TM y aún más en la TI, por el mayor componente hemolítico. En este caso, se ha visto asociada a la mutación del síndrome de Gilbert.⁽¹⁹⁴⁾

La colecistectomía se plantea en caso de enfermedad biliar sintomática o ante la presencia de cálculos. En el caso de que se haya indicado una esplenectomía, habrá que investigarlo antes de la intervención, para poder realizar los dos procedimientos en un mismo tiempo operatorio,⁽¹⁸³⁾ preferiblemente también por vía laparoscópica.⁽¹⁹⁵⁾ Hay que tener en cuenta además la gravedad que puede representar una colecistitis en un niño talasémico esplenectomizado.

14. PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS Y URGENCIAS EN LOS PACIENTES CON TALASEMIA

La talasemia es una enfermedad extremadamente demandante. Los pacientes deben comprometerse a un tratamiento transfusional y de quelación para toda la vida, con todos sus efectos colaterales acompañantes. Además, la talasemia plantea considerables desafíos médicos y dilemas diagnósticos, algunos de los cuales se tratan en este capítulo:

14.1. AUMENTO DE LOS REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES.

ANEMIA AGUDA^(1,196)

14.1.1. Aumento de los requerimientos transfusionales

Puede ser debido a hiperesplenismo, nuevos aloanticuerpos, infecciones, cambios en el hematocrito de las unidades transfundidas o hemorragias.

- **Hiperesplenismo:** suele acompañar a la esplenomegalia. El tamaño del bazo se debe controlar periódicamente al examen físico y, si es necesario, con ecografía. El aumento del bazo se puede acompañar de síntomas tales como dolor en el cuadrante superior izquierdo o saciedad rápida tras la ingesta. Se debe considerar la esplenectomía cuando los requerimientos anuales de sangre exceden 200-250 ml de CH/kg peso,⁽³¹⁾ descartando previamente otros motivos para el aumento del consumo (nuevos aloanticuerpos, infección y cambios en el hematocrito de las unidades transfundidas) o cuando la esplenomegalia masiva tenga riesgo de ruptura esplénica (véase capítulo 13).
- **Aloanticuerpos:** el desarrollo de uno o más anticuerpos específicos contra eritrocitos (aloimmunización) es una complicación común del tratamiento transfusional crónico. Los aloanticuerpos anti-E, anti-c y anti-Kell son los más comunes. Sin embargo, el 5%-10% de los pacientes presentan aloanticuerpos contra antígenos eritrocitarios infrecuentes o con anticuerpos calientes o fríos de especificidad no identificada.

La anemia hemolítica autoinmune es una complicación muy seria del tratamiento transfusional que habitualmente se combina con aloimmunización subyacente. Se destruyen tanto los eritrocitos del donante como los eritrocitos del receptor. Se pueden utilizar esteroides e inmunoglobulina endovenosa para el manejo clínico de esta situación.

14.1.2. Anemia aguda

Los pacientes con TM en programa transfusional deben mantener Hb >9,0 g/dl.

Cuando los niveles son inferiores hay que considerar:

- Retraso en la transfusión.
- Reacción transfusional tardía (véase apartado 14.2.2).
- Hemorragia.
- Infecciones.

Los pacientes con TI tienen niveles basales de Hb que oscilan entre 6-9 g/dl. La disminución brusca de los niveles de Hb puede deberse a:

- Infección por virus VPHB19: (véase capítulo 12.2.1.).
- Otros procesos infecciosos.
- Déficit de folatos.
- Déficit de glucosa-6-PDH.

No transfundir a no ser que la Hb esté significativamente por debajo de los niveles basales (véanse capítulos 4 y 15) o haya compromiso hemodinámico.

14.2. FIEBRE

- **Infección bacteriana** (véase capítulo 12.6).

Microorganismos en los que pensar:

- Gérmenes encapsulados (en pacientes esplenectomizados).
- Estafilococo coagulasa (-) (posible infección del reservorio, Port-a-Cath®).
- Klebsiella.
- Yersinia enterocolítica.

- **Reacción transfusional tardía** (véase capítulo 4).

14.3. DOLOR DE ESPALDA^(1,196)

Hay que considerar:

- **Osteoporosis**

En la talasemia hay una alta incidencia de osteoporosis en la columna y cadera en ambos sexos, aumentando la gravedad con la edad. Incluso pacientes jóvenes presentan una densidad mineral ósea de la columna muy por debajo de la de los controles pareados por edad. Los cambios se deben en gran medida a la expansión de la médula ósea eritroide, que ensancha los espacios medulares, disminuye la corteza y produce osteoporosis. El adelgazamiento de las corticales debido a la expansión de la médula ósea puede facilitar la presentación de microfracturas patológicas, compresión por fracturas y aplastamiento de los cuerpos vertebrales (véase capítulo 9).

- **Cambios degenerativos en discos intervertebrales**

Causa común de dolor de espalda, especialmente en columna torácica inferior y columna lumbar.

- **Masas hematopoyéticas extramedulares** (véase capítulo 16).

Diagnóstico:

- Déficit neurológico en la exploración física.
- RX de columna y especialmente RM de columna.

14.4. DOLOR ABDOMINAL^(1,196)

Además de las diferentes causas de dolor abdominal, de forma específica se debe pensar en:

- **Colelitiasis**

En niños con anemia hemolítica crónica es frecuente el desarrollo de enfermedad litiásica vesicular prematura por bilirrubina e inflamación del tracto biliar. Dos tercios de los niños con TM presentan cálculos de bilirrubina calcificados a la edad de 15 años. Los episodios de colangitis o colecistitis verdadera son infrecuentes.

Diagnóstico: realizar ecografía abdominal. Si hay obstrucción (bilirrubina directa, bilirrubinuria, aumento de fosfatasa alcalina): considerar ERCP (colangiopancreatografía endoscópica retrógrada).

- **Pancreatitis**

La pancreatitis aguda es una afección inflamatoria del páncreas caracterizada clínicamente por dolor abdominal y niveles aumentados de enzimas pancreáticas en la sangre. Puede presentarse en el 3%-7% de los pacientes con litiasis biliar.

- **Trombosis vena porta**

Más frecuente en pacientes esplenectomizados, especialmente con TI⁽¹⁹⁷⁾ y menos en TM. Se puede manifestar con síntomas de abdomen agudo, particularmente en adolescentes, o ser asintomática durante largos periodos de tiempo hasta que ocurren síntomas que reflejan la hipertensión portal (esplenomegalia, hematemesis por varices esofágicas).

Diagnóstico: ecografía abdominal.

- **Litiasis renal**

Los riñones están con frecuencia agrandados en la talasemia, debido a la presencia de hematopoyesis extramedular. La orina es frecuentemente oscura, debido al aumento de la concentración de pigmentos biliares; también se observan grandes cantidades de uratos, ácido úrico y oxalatos y puede haber hipercalcemia en la TM o por la quelación con deferasirox.

Diagnóstico: ecografía abdominal y orina elemental (microhematuria y cristaluria).

- **Distensión de la cápsula hepática**

En la talasemia, la hepatomegalia está presente de forma precoz debido al aumento de destrucción eritrocitaria y a la eritropoyesis extramedular hepática y, posteriormente, por la sobrecarga de hierro. La *insuficiencia cardíaca* puede cursar como dolor abdominal por distensión de la cápsula hepática.

- **Infección por Yersinia Enterocolítica** (véase apartado 12.3.2).

- **Peritonitis.** Especialmente en esplenectomizados.

- **Gastroenteritis aguda.**

- **Apendicitis** (descartar siempre infección por Yersinia).

- **Infarto mesentérico.** Más frecuente en TI y TM esplenectomizados.

14.5. DOLOR TORÁCICO

En pacientes con talasemia, el diagnóstico diferencial abarca la pericarditis y la miocarditis, causas extramedulares y embolia pulmonar.

- **Pericarditis/miocarditis**

Las complicaciones cardíacas son las causas principales de muerte y una de las principales causas de morbilidad en paciente con TM. En ausencia de tratamiento quelante efectivo, el depósito de hierro en las miofibrillas da lugar a la fragmentación miofibrilar y disminución del volumen mitocondrial por miocito, provocando daño miocárdico con insuficiencia cardíaca, arritmia y muerte súbita. La miocarditis viral es un factor que contribuye al deterioro cardíaco agudo (véanse capítulos 5 y 10).

Diagnóstico: escuchar si existe roce pericárdico (inflamación) o tonos apagados (derrame) en la exploración física. Realizar ECG y ecocardiografía.

- **Microfracturas costales**

Pueden ser secundarias al adelgazamiento de la cortical por ensanchamiento de la médula debido al incremento de la eritropoyesis. También pueden ser la consecuencia de la hematopoyesis extramedular compensatoria, con la formación de masas de tejido eritropoyético que afectan principalmente a bazo, hígado, huesos y ganglios linfáticos, y que pueden producir fracturas por compresión. Dichas masas pueden causar problemas neurológicos tal como compresión de la médula espinal y paraplejía y masas intratorácicas. La hematopoyesis extramedular se puede manejar con radioterapia, dado que el tejido hematopoyético es altamente radiosensible, y también con tratamiento transfusional e hidroxiurea (véase capítulo 16).

Diagnóstico: se pueden sospechar por dolor a la palpación suave de la pared costal. Se detectan por RM.

- **Tromboembolismo pulmonar (TEP)**

Los pacientes con talasemia, sobre todo con TI y especialmente los esplenectomizados, presentan un riesgo aumentado de trombosis, principalmente en el sistema venoso, y menos oclusión arterial (por ejemplo, infartos cerebrales).⁽¹⁹⁷⁾ Frecuencia de eventos trombóticos: trombosis venosa profunda (40%), trombosis de la vena porta (19%), accidente cerebrovascular (9%), embolia pulmonar (12%) y otros (20%), aunque también se ha descrito el síndrome coronario agudo (muy infrecuente).

Diagnóstico: pedir Dímero D y TC torácico de alta resolución.

14.6. DISNEA

Las causas más importantes en las que hay que pensar en talasémicos son: la disritmia, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar y reacción transfusional tardía.

- **Disritmias**

Enfermedad cardíaca secundaria a la sobrecarga de hierro, que inicialmente es asintomática. Sin embargo, cuando sí aparecen síntomas incluyen palpitaciones, síncope, disnea, dolor epigástrico, disminución de la tolerancia al ejercicio y edemas. La presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca implica enfermedad avanzada con mal pronóstico. Una vez que hay dilatación ventricular, las arrit-

mias cardíacas son más frecuentes y pueden producir muerte súbita. El tratamiento quelante intensivo reduce las arritmias (véase capítulo 5).

- **Fallo cardíaco**

Por sobrecarga de hierro. La miocarditis viral puede ser un factor que contribuya al deterioro cardíaco agudo. La disfunción cardíaca debida a la sobrecarga de hierro, si se detecta precozmente, puede recuperarse por completo con el tratamiento quelante adecuado (véase capítulo 5). Es raro en niños, salvo que estén insuficientemente quelados. Se recomienda tratamiento inmediato con deferoxamina IV a 40-50 mg/kg/día en infusión continua (salvo contraindicación: alergia, infección por *Yersinia*).⁽¹⁹⁶⁾

- **Hipertensión pulmonar**

La hipertensión pulmonar (HTP) es prevalente en pacientes con TI (59,1%) y se cree que es la causa primaria de insuficiencia cardíaca congestiva en esta población de pacientes (véase capítulo 16).

- **Reacción transfusional tardía** (véase apartado 14.2.2).

- **Otras causas a tener en cuenta:**⁽¹⁹⁶⁾

- **Pericarditis:** complicación ocasional de la cardiomiopatía asociada a sobrecarga de hierro.
- **Embolia pulmonar** (véase apartado 14.5.3).
- Diferentes causas de **anemia aguda** (véase apartado 14.1).
- **Microfracturas costales con astillado** (véase apartado 14.5.2).

14.7. EDEMA⁽¹⁹⁶⁾

- **Insuficiencia cardíaca congestiva** (véase apartado 14.6.2).

- **Trombosis venosa:**

- Trombosis venosa profunda (miembros inferiores).
- Trombosis de vasos mesentéricos.
- Émbolos pulmonares pequeños y múltiples.

- **Hipoalbuminemia:**

- Insuficiencia hepática.
- Proteinuria.

- **Úlceras maleolares** (en TI).

- **Insuficiencia renal aguda.**

14.8. AUMENTO DE ICTERICIA

- **Síndrome de Gilbert**

Alteración hereditaria más común de la glucuronización de la bilirrubina. Presentan una hiperbilirrubinemia leve, predominantemente no conjugada. Los pacientes con talasemia y síndrome de Gilbert hereditario tienen mayor nivel de bilirrubina desproporcionado con el grado de hemólisis.

- **Aumento de hemólisis**

Los pacientes con talasemia son más susceptibles a la hemólisis, ya sea cor-

puscular (intrínseca) o extracpuscular. La lesión en la membrana del eritrocito debido a la producción excesiva de cadenas de globina α o β en la talasemia es un ejemplo de un defecto intrínseco que lleva a la hemólisis. Las causas extracpusculares de hemólisis son casi siempre afecciones adquiridas que llevan a la destrucción acelerada de los eritrocitos por lo demás normales. Los ejemplos incluyen anticuerpos contra componentes de la membrana eritrocitaria, tales como la anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica aloinmune, reacción transfusional tardía (hemolítica) y algunas anemias hemolíticas inducidas por medicamentos.

El hiperesplenismo, que incluye estasis, atrapamiento y destrucción de los glóbulos rojos en un bazo agrandado, también es parte de la hemólisis extracpuscular.

- **Insuficiencia hepática**

Las enzimas hepáticas anormales (AST/GOT, ALT/GPT) se observan con frecuencia en pacientes con TI, principalmente debido al daño en hepatocitos resultante de la sobrecarga de hierro. Frecuentemente se observa la normalización de los niveles de enzimas hepáticas durante el tratamiento quelante adecuado. Las hepatitis debidas a infecciones virales son menos frecuentes en la TI que en pacientes con talasemia mayor, dado que las transfusiones de sangre son mucho menos frecuentes en la TI.

14.9. CEFALEA⁽¹⁹⁶⁾

- Datos importantes de la **historia clínica**: duración, si es recurrente la severidad con relación a otros episodios, si el comienzo fue brusco y si se acompaña de vómitos.
- Datos importantes en la **exploración física**: nivel de conciencia, fiebre, signos neurológicos, papiledema, rigidez de nuca.

- **Absceso cerebral**

La Klebsiella puede ser el agente causal. Suelen presentarse con cefalea, fiebre y/o síntomas neurológicos pero generalmente suele estar precedido de una fase prodrómica inespecífica. La sobrecarga de hierro aumenta la susceptibilidad a la infección por este germen y por otros microorganismos con mayor avidez por el hierro.

- **Meningitis**

Especialmente en pacientes esplenectomizados.

- **Sinusitis**

Más frecuente en TI debido a la distorsión de los senos por la eritropoyesis extramedular.

- **Otitis media**

Más frecuente en TI debido a la distorsión de los senos.

- **Secundaria a medicación** (por ejemplo, interferón empleado en el tratamiento de las hepatitis C y B).

- **Otras causas frecuentes en no talasémicos (migrañas)**

Diagnóstico:

En casos de cefalea grave, déficits neurológicos, signos de aumento de la presión intracraneal:

- realizar analítica (hemograma, bioquímica con creatinina, hemocultivo si fiebre).
- *TC craneal sin contraste*: descartar hemorragia subaracnoidea, hemorragia cerebral, infarto isquémico. Si es normal: realizar punción lumbar. Antibioterapia si se sospecha de infección.
- *TC craneal con contraste o RM*: para descartar absceso cerebral, tumor, trombosis de senos venosos, sinusitis (la creatinina debe ser normal en el TC con contraste).

14.10. SÍNCOPE Y ALTERACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA⁽¹⁹⁶⁾

- **Taquiarritmias-disritmias:**

Fibrilación auricular, taquicardia ventricular. Pueden aparecer por miocardiopatía por sobrecarga de hierro incluso tras la eliminación del hierro con quelación intensiva.

- **Embolia pulmonar repetida**

Los pequeños émbolos pulmonares son comunes en TI pero también pueden aparecer en TM.

- **Hemorragia gastrointestinal:**

- a) Medicamentosa –por ejemplo, AINES, quelantes– pueden producir úlcera gastroduodenal.
- b) Varices esofágicas (por hipertensión portal, excepcional en niños).

- **Hipotensión postural y síndrome vasovagal.**

- **Absceso cerebral** (véase apartado 14.9).

- **Hipovolemia** (pérdida de líquido, anemia grave aguda).

14.11. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS⁽¹⁹⁶⁾

- **Déficits focales**

- **Hematopoyesis extramedular:** puede aparecer en cualquier sitio pero generalmente suele ser paravertebral con compresión medular que produce debilidad, parestesia y pérdida de sensibilidad en los miembros inferiores. Puede aparecer también dificultad en el control de la micción o urgencia miccional.
- **Absceso cerebral** (véase apartado 14.9).
- **Meningitis** (pacientes esplenectomizados).
- **Trombosis espinal:** complicación rara que puede producir pérdida aguda sensitiva o motora.

Diagnóstico:

- RM (si se puede en <1 h) o TC sin contraste; considerar TC con contraste si creatinina normal.
- Punción lumbar.

- **Otras complicaciones neurológicas**

- **Disminución de la audición o tinnitus:** efecto secundario de dosis excesivas de DFO. Suspender la quelación y realizar audiometría.
- **Cambios en la agudeza visual o en la visión de colores:** efecto secundario de dosis excesivas de DFO. Suspender la quelación y realizar electro-retinografía. La diabetes también puede producir deterioro agudo de la agudeza visual.

14.12. CALAMBRES⁽¹⁾

Las alteraciones de los electrolitos tales como hipocalcemia, alteraciones endocrinas y problemas neuromusculares y vasculares pueden producir calambres en piernas.

Un tercio de los pacientes con TM pueden sufrirlos y suelen ser debidos a **hipocalcemia e hipoparatiroidismo** consecuencia del depósito de hierro en la glándula paratiroides, aunque no se ha establecido una relación clara entre las alteraciones endocrinas, incluido el hipoparatiroidismo y los niveles de ferritina sérica⁽⁴⁾ (véase capítulo 8).

15. TALASEMIA INTERMEDIA. HEMOGLOBINOPATÍA E Y HEMOGLOBINOPATÍA H

15.1. DEFINICIÓN

Desde un punto de vista clínico, la β -talasemia intermedia (TI) se define como aquella que da lugar a una anemia hemolítica menos intensa que la de una β -talasemia mayor (TM), pero superior a la de los portadores de β -talasemia menor. Afecta a cerca del 10% de pacientes con β -talasemia (sin contar los portadores). En general, los pacientes con TI presentan una Hb >7 g/dl sin necesidad de recibir soporte transfusional regular (pueden precisararlo de forma ocasional).⁽²⁵⁾ Los pacientes con TI que necesitaran >8 transfusiones por año, serían reclasificados como afectados de β -TM.⁽¹⁵⁾

15.2. ETIOLOGÍA

Aunque los diferentes fenotipos de talasemia se basan principalmente en la clínica, en general existe una asociación entre el defecto genético (que es muy variado, ya que se han descrito más de 200 mutaciones, disponibles en <http://globin.cse.psu.edu>) y el fenotipo clínico.⁽²⁵⁾ El resultado final de todas ellas es un desequilibrio en la producción de cadenas α y β de la globina que se caracteriza por ser menos acusado que en la TM.⁽¹⁹⁸⁾

- Herencia de mutaciones leves del gen β (β^+/β^+), (β^+/β^0): dará lugar a la producción de una cantidad de cadena β subóptima, pero superior al de una TM.
- Herencia de polimorfismos asociados con un aumento de la HbF por un aumento de la producción de cadena γ ($\delta\beta$ -talasemia, mutaciones puntuales en los promotores A- γ o G- γ , y otras mutaciones relacionadas con la persistencia de hemoglobina fetal): las cadenas γ neutralizarán parte de las cadenas α .
- Herencia asociada de α talasemia: al producir menos cadenas α , el desequilibrio será menor.
- Triplicación o cuadruplicación de genes α asociado con una talasemia menor: el mayor número de cadenas α dará lugar al desequilibrio.
- Talasemias dominantes (β -talasemias con cuerpos de inclusión): los pacientes son heterocigotos (HAD). La cadena β es hiperinestable y no se une a la cadena α . Ambas precipitan.

Se definen tres tipos de modificadores genéticos:⁽¹⁹⁹⁾

- **primarios:** que afectan al gen de la β globina;
- **secundarios:** que afectan de forma positiva al desequilibrio de las cadenas α y β de la globina (mutaciones en el gen de la α talasemia, aumento en la producción de cadenas γ , $\delta\beta$ -talasemia, polimorfismos del gen Xmn1);

- **terciarios:** que no están relacionados con la producción de las cadenas de globina, pero sí con las complicaciones de la enfermedad como la absorción del hierro, el metabolismo de la bilirrubina, el metabolismo óseo, la enfermedad cardiovascular o la susceptibilidad a las infecciones.⁽²⁰⁰⁾

15.3. FISIOPATOLOGÍA

Independientemente del defecto genético, los tres factores responsables de la fisiopatología de la TI son la eritropoyesis ineficaz, la hemólisis periférica y la sobrecarga férrica (Fig. 16.1, véase capítulo 16), derivados a su vez del desequilibrio en la producción de cadenas α y β de la globina.⁽²⁵⁾

Como diferencias principales con la TM, cabe destacar que:

- La expansión del tejido hematopoyético se produce no sólo en los huesos, hígado y bazo, sino que también lo hace formando masas denominadas pseudotumores en diferentes localizaciones.⁽²⁵⁾
- Los pacientes con TI presentan una acumulación de hierro secundaria a la absorción intestinal aunque no se transfundan. La eritropoyesis, la anemia y la hipoxia llevan a un incremento compensatorio de los niveles de eritropoyetina, así como a una disminución de los niveles séricos de hepcidina. La sobrecarga férrica, a diferencia de lo que ocurre en pacientes con TM en programa de transfusión crónica, es más lenta, alcanzando hasta un máximo de 1.000 mg/año (3-4 mg/día). La acumulación afecta principalmente al hígado, habiéndose relacionado con fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular.^(122,199)
- En este grupo de pacientes, apenas se observa siderosis cardiaca.⁽²⁵⁾
- El riesgo de trombosis venosa y de enfermedad vascular es mayor que en pacientes con TM, principalmente en pacientes esplenectomizados (véase capítulo 16).^(201,202)

15.4. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En general, los pacientes con TI suelen mantener una Hb entre 7 y 10 g/dl sin soporte transfusional y presentan una serie de características que los diferencian de una β -talasemia menor: esplenomegalia y cambios esqueléticos (expansión de los huesos faciales y obliteración de los senos maxilares con protusión de la mandíbula superior). No obstante, la severidad clínica dependerá del defecto molecular.^(15,25)

Las principales características clínicas de la TI, así como los datos que facilitan el diagnóstico diferencial con la TM se resumen en la Tabla 15.1.⁽²⁰⁰⁾

Tabla 15.1. Datos que pueden facilitar el diagnóstico diferencial entre TM y TI		
Parámetro	Talasemia mayor	Talasemia intermedia
<i>Clínica</i>		
Edad presentación	<2 años	>2 años
Espleno/hepatomegalia	Grave	Moderada a grave
<i>Datos analíticos</i>		
Hb basal (g/dl)	6-7	7-10
HbF (%)	>50	10-50 (puede ser hasta 100)
HbA2 (%)	<3,5	>3,5
<i>Estudio progenitores</i>		
	Ambos portadores de HbA2 alta (β -talasemia)	Uno o ambos portadores atípicos: HbF alta; HbA2 borderline
<i>Estudios moleculares</i>		
Tipo mutación	Grave	Leve/silente
Herencia α -talasemia asociada	No	Sí
Persistencia de HbF	No	Sí
Herencia $\delta\beta$ -talasemia	No	Sí
Polimorfismo G γ Xmn1	No	Sí

15.5. MANEJO Y TRATAMIENTO

Sin tratamiento por un equipo especialista, los pacientes con TI presentan mayor morbilidad y una peor calidad de vida.⁽¹⁹⁹⁾

15.5.1. Esplenomegalia y esplenectomía

Se debe realizar una monitorización estricta de la esplenomegalia (tanto a nivel clínico como radiológico) y el hiperesplenismo (valorando la existencia de plaquetopenia y leucopenia en las analíticas sanguíneas).^(15,203)

La esplenectomía puede incrementar la Hb entre 1-2 g/dl, pero dado que en el grupo de pacientes con TI, la esplenectomía ha sido ampliamente relacionada con trombosis, hipertensión pulmonar, úlceras en extremidades inferiores e infartos cerebrales silentes, el rol de este tratamiento es controvertido y complejo.⁽²⁰³⁾

- **Recomendación de esplenectomía:** mayores de 5 años de edad y
 1. Anemia que conlleva retraso del crecimiento y desarrollo sin disponibilidad de programa transfusional o quelación de hierro.
 2. Hiperesplenismo con anemia, trombocitopenia (asociada a sangrado) y leucopenia (asociada a infecciones de repetición).
 3. Esplenomegalia con dolor en flanco izquierdo, sensación de saciedad precoz.
 4. Esplenomegalia masiva (>20 cm) en la que preocupe la posibilidad de la ruptura esplénica.⁽²⁰³⁾

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que una esplenomegalia masiva con hiperesplenismo asociado puede revertirse en unos años con un régimen transfusional adecuado (véase capítulo 4).
- **Prevención de infecciones:** (véase capítulo 13).

15.5.2. Transfusión

Es esencial valorar cuidadosamente durante los primeros meses tras el diagnóstico a los pacientes y no iniciar un programa de transfusión crónica de forma inmediata si se sospecha una TI, ya que muchos de ellos no lo van a precisar.

- **Indicaciones:** en general, casi todos los pacientes con TI precisarán de alguna transfusión a lo largo de su vida, pero el nivel de Hb no debe ser utilizado como un indicador para transfundir a los pacientes con TI. La necesidad transfusional no sólo depende de la cifra de Hb, sino también de la afinidad de la Hb por el oxígeno, que determina la tolerancia clínica. Esta tolerancia es menor con cifras altas de HbF (>60%).⁽²⁴⁾ Por el contrario, será mejor tolerada en casos de HbE/ β -talasemia, porque la HbE tiene una curva de disociación que facilita la cesión de oxígeno a los tejidos.⁽²⁰⁴⁾
 - **Transfusiones simples:**
 - Anemia grave (<5 g/dl).⁽²⁰⁰⁾
 - Situaciones de estrés:^(199,200,203) infecciones, embarazo o cirugía.
 - **Transfusiones periódicas:** con una determinada frecuencia y finalizando cuando se haya obtenido el beneficio clínico deseado:
 - Descenso de las cifras de Hb en paralelo con un gran aumento del bazo (>3 cm/año en periodos de máximo crecimiento y desarrollo).
 - Retraso en el crecimiento (principalmente de la talla más que del peso).
 - Mal rendimiento escolar.
 - Baja tolerancia al ejercicio físico.
 - Retraso del desarrollo sexual secundario con relación a la edad ósea.
 - Deformaciones óseas (pueden ser irreversibles si no se inicia un programa de transfusión crónica antes de los 7 años de edad).
 - Mala calidad de vida.
 - Hiperesplenismo.
 - Úlceras en extremidades inferiores.
 - Eritropoyesis extramedular.

- Complicaciones específicas (hipertensión pulmonar, eventos tromboembólicos venosos e infartos cerebrales silentes, véase capítulo 16).
- Embarazo.

Se ha de tener en cuenta, además, que los pacientes sometidos a transfusión tendrán una sobrecarga férrica mayor.

15.5.3. Sobrecarga férrica y tratamiento quelante

La valoración de la sobrecarga férrica es similar a la realizada en los pacientes afectos de TM. No obstante, debido a que ésta se produce de una manera más lenta, se debe iniciar por encima de los 10 años de edad, realizándose mediante resonancia magnética (RM) hepática cada uno o dos años. Por otra parte, el estudio a nivel de corazón no se recomienda hasta edades avanzadas.⁽¹⁹⁹⁾

El tratamiento quelante se debe iniciar si existe una sobrecarga de hierro hepático >5 mg de Fe por gramo de hígado seco (cuantificada preferiblemente por RM).^(199,205)

La dosis inicial de tratamiento quelante en la TI es inferior a la dosis en talasemia dependiente de transfusión (mitad de dosis). Tras una evaluación a los seis meses de tratamiento, se ha de valorar aumentar la dosis si la concentración de Fe es >7 mg de Fe por gr de hígado seco. El tratamiento será retirado cuando se alcancen valores <3 mg de Fe por gr de hígado seco. Las evaluaciones recomendadas durante el tratamiento/seguimiento son: ferritina sérica cada tres meses y RM hepática cada 6-12 meses.^(205,206) El grupo de trabajo de hemoglobinopatías de la SEHOP sugiere emplear el DFX en este contexto, único quelante probado en un ensayo randomizado⁽²⁰⁵⁾ empezando por una dosis de 5-10 mg/kg/día; en la actualidad, dicho tratamiento no está aprobado por la AEMPS.

La administración de té puede inhibir la absorción del hierro en el intestino.⁽¹⁹⁹⁾

La sobrecarga férrica de pacientes con TI que reciban transfusiones de forma periódica debe ser similar a la de los pacientes con TM.

15.5.4. Otros tratamientos

- **Inductores de la hemoglobina fetal:** el uso de hidroxiurea se basa en estudios de cohortes y pequeños ensayos clínicos (véase capítulo 7.1.2).⁽¹⁵⁾
- **Tratamientos en investigación:** existen ensayos en fases preclínicas con respecto al uso de inhibidores del JAK2, moduladores de la hepcidina y administración de apotransferrina.⁽²⁵⁾

15.6. HEMOGLOBINOPATÍA E⁽²⁵⁾

La hemoglobina E se produce por la sustitución de un aminoácido en el gen de la β -globina, que da lugar a una hemoglobina estructuralmente anómala. En general, los pacientes con hemoglobina E homocigota se comportan como una β -talasemia leve. En cambio, los pacientes con hemoglobina E/ β -talasemia pueden presentar un fenotipo variable, desde grave a leve (Tabla 15.2). Esto se puede deber, al igual que

la TM, al tipo de mutación β -talasemia, herencia concomitante de α -talasemia o a la asociación de genes que aumenten el nivel de Hb fetal.

Los pacientes con fenotipos leves pueden llegar a presentar niveles de Hb de 9 a 12 g/dl, por lo que es importante no confundirlos con estados ferropénicos o portadores de β -talasemia. Algunos presentan un fenotipo grave similar a la TM (y que se deberá tratar como tal).

No obstante, la mayoría de pacientes con HbE/ β -talasemia, tienen un fenotipo moderado (similar a la TI), con niveles de Hb que se mantienen estables en 6-7 g/dl. De hecho, se caracterizan por una gran capacidad de adaptación a niveles de Hb muy bajos y no suelen precisar tratamiento transfusional (que dependerá del crecimiento, desarrollo y aparición de cambios esqueléticos). Las recomendaciones terapéuticas son similares a las de la TI.

Tabla 15.2. Puntaje de Mahidol para la clasificación de la gravedad de la E/ β -talasemia

Criterio	Valor	Puntos	Valor	Puntos	Valor	Puntos
Nivel de Hb	>7	0	6-7	1	<6	2
Edad al diagnóstico	>10	0	2-10	0,5	<2	1
Edad 1. ^a transfusión	>10	0	4-10	1	<4	2
Requerimiento transfusional	no/raro	0	ocasional	1	regular	2
Tamaño del bazo	<4	0	4-10	1	>10	2
Retraso crecimiento	-	0	+/-	0,5	+, x/p	1
Suma total de puntos: <4 leve; 4-7 moderada; >7 grave.						

Este grupo de pacientes presenta una tendencia a la hipovitaminosis D a pesar de una correcta exposición solar, por lo que es muy importante su monitorización.⁽²⁰⁷⁾

15.7. ENFERMEDAD DE LA HEMOGLOBINA H^(15,208)

• Concepto y patogenia

La enfermedad de la hemoglobina H, también conocida como α -TI, está causada, en general, por la delección de tres de los cuatro genes de la α -globina [α -/---] en ambos cromosomas 16. Esta es la conocida como forma “deleccional” y, en este caso, la β -globina forma tetrámeros ($\beta_4 = \text{HbH}$). Por otra parte, también existe una forma “no deleccional” que consiste en la delección de ambos genes α en uno de los cromosomas 16 y una pequeña inserción o delección en uno de los dos genes α del otro cromosoma 16 (entre estas, la más frecuente es la variante $\alpha^{\text{Constant Spring}}$); o incluso dos mutaciones en homocigosis. La HbH no deleccional es, en general,

más grave que la delecional (menor edad al diagnóstico, mayor porcentaje de pacientes con necesidad de transfusión, mayor grado de esplenomegalia y mayor frecuencia de colelitiasis, retraso del crecimiento y osteoporosis).

La HbH se caracteriza por tener una alta afinidad por el oxígeno y ser relativamente inestable, lo que da lugar a una eritropoyesis ineficaz y, con mayor intensidad, a una hemolisis periférica que será la causa principal de la anemia en esta enfermedad.

- **Prevalencia**

Es especialmente prevalente en zonas del sureste Asiático y sur de China (por una mayor prevalencia de la mutación [—^{SEA}] que afecta a los dos genes α de un mismo cromosoma), aunque también se puede encontrar en Oriente Medio y el Mediterráneo.

- **Clínica**

El fenotipo clínico puede variar desde ser asintomático a precisar transfusiones periódicas por presentar anemia hemolítica grave con hepatoesplenomegalia e incluso hidrops fetal pero, en general, se manifiesta clínicamente como una TI. Pacientes con genotipos similares pueden tener diferentes fenotipos, por lo que existen otros factores tanto genéticos como ambientales que pueden jugar un papel en esta enfermedad.

La anemia es microcítica e hipocrómica. Los niveles de Hb suelen variar entre 7 y 11,4 g/dl (con un VCM entre 51 y 73 fL si bien en los casos no delecionales, puede ser normocítica), aunque la hemolisis puede ser más acusada en el transcurso de infecciones, fiebre o ingesta de fármacos con componentes oxidativos y la anemia ser más acusada en caso de hiperesplenismo o una anemia arregenerativa secundaria a infección por Parvovirus B19.

Algunas características específicas de la Hemoglobinopatía H son:

- En la zona del Mediterráneo, la sobrecarga férrica es poco frecuente (quizás asociada a factores genéticos o ambientales).
- La esplenomegalia es frecuente, pero la necesidad de esplenectomía es poco frecuente en las series publicadas.

- **Diagnóstico**

En el microscopio óptico se suelen ver cuerpos de inclusión en la mayoría de los eritrocitos circulantes. En el estudio de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) se observará una banda de HbH (más alta en los casos de enfermedad no delecional). Es importante destacar que algunos métodos electroforéticos comerciales no son capaces de detectarla. El diagnóstico definitivo se realiza por biología molecular.

- **Tratamiento**

Solo preventivo y de soporte:

- Administración de ácido fólico.
- Evitar alimentos y fármacos oxidativos.
- Tratar las complicaciones (infecciones, crisis hemolíticas y anemia aplásica) con rapidez (véase capítulo 16).
- Tratamiento quelante del hierro cuando está indicado.
- Instaurar un programa de transfusión crónica únicamente en los pacientes que lo precisen.

16. COMPLICACIONES ESPECÍFICAS DE LA TALASEMIA INTERMEDIA Y TALASEMIAS NO DEPENDIENTES DE TRANSFUSIÓN

16.1. FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes afectados de TI, además de las complicaciones generales que se observan en otras formas de talasemia, presentan complicaciones específicas o que aparecen con mayor frecuencia cuya base fisiopatológica radica igualmente en la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis periférica, de forma que cuanto más intensas sean, mayor será la morbilidad que presente el paciente.^(25,200) La Figura 16.1 resume la etiología multifactorial de cada una de las complicaciones más frecuentes en este grupo de pacientes.

16.2. COMPLICACIONES

16.2.1. Litiasis biliar

La litiasis biliar es más frecuente en la TI que en la TM debido a la hemólisis más acusada y la eritropoyesis ineficaz. Su prevalencia es aún mayor en pacientes afectados de síndrome de Gilbert (polimorfismo de la UDP-glucuronosiltransferasa).

Si se realiza esplenectomía, se recomienda una colecistectomía (si es posible laparoscópica), sobre todo si existe litiasis, dado que la colecistitis puede tener consecuencias muy graves en los pacientes esplenectomizados.⁽²⁰⁰⁾

16.2.2. Pseudotumores

La eritropoyesis ineficaz genera una expansión del tejido hematopoyético más allá del bazo y el hígado, principalmente en forma de masas que se denominan pseudotumores de hematopoyesis extramedular y que tienen una prevalencia mayor en pacientes no transfundidos.

Pueden aparecer en cualquier localización: ganglios linfáticos, timo, corazón, senos mamarios, próstata, ligamentos, riñones, glándulas suprarrenales, pleura, tejido retroperitoneal, piel, pares craneales, nervios periféricos y en el canal espinal. La localización paraespinal (11%-15% de los casos), tiene una especial importancia por sus consecuencias clínicas si comprime la médula espinal.⁽²⁵⁾

No se ha demostrado que ninguna terapia prevenga su aparición, si bien los pacientes sometidos a transfusión, o en tratamiento con hidroxíurea por otro motivo, parecen mostrar un beneficio a este respecto.

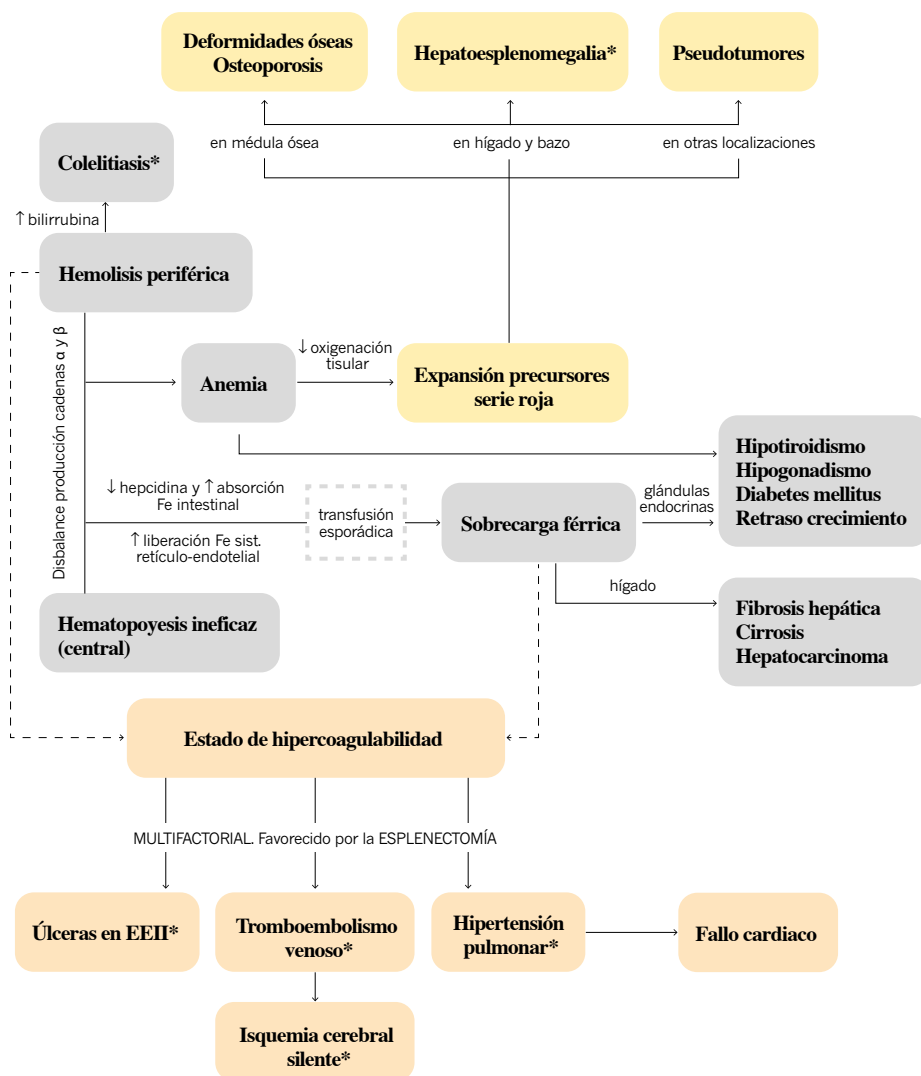


Figura 16.1. Fisiopatología de las complicaciones en la TI. Las marcadas con asterisco (*) son las que tienen mayor frecuencia en pacientes con TI que en pacientes con TM en programa de transfusión crónica. Fe: hierro.

- **Tratamiento médico:** se ha de individualizar en cada caso (localización, sintomatología, tamaño, tratamientos previos). Puede incluir:
 1. Terapia transfusional (que disminuye la hematopoyesis extramedular).
 2. Radioterapia local del pseudotumor.
 3. Inductores de la hemoglobina fetal (hidroxiurea).

De hecho, se han utilizado diversas modalidades incluyendo uno o varios de estos tratamientos sin tener evidencia todavía de cuál es la mejor alternativa.^(25,199)

- **Cirugía:** no siempre es posible debido a que se trata de masas difusas con tendencia a la recidiva. Es más, la resección de las masas puede dar lugar a una descompensación clínica con rápido deterioro ya que el propio pseudotumor juega un papel crucial manteniendo el nivel de hemoglobina estable en el paciente.⁽¹⁹⁹⁾
- **Recomendaciones si signos/síntomas de compresión medular:** realizar una evaluación precoz, preferiblemente por RM. Si existe un pseudotumor paraespinal, el tratamiento debe ser realizado por un equipo multidisciplinar que incluya neurólogo, neurocirujano y radioterapeuta.⁽²⁰⁹⁾
 - Deterioro neurológico grave: laminectomía previa transfusión, radioterapia postoperatoria y añadir (o no) hidroxiurea.
 - Deterioro neurológico moderado: radioterapia a dosis bajas junto con corticoides, añadiendo (o no) hidroxiurea al tratamiento.
 - Deterioro neurológico leve: terapia transfusional, añadiendo (o no) hidroxiurea.
 - Si existe recurrencia tras el tratamiento en casos leves o moderados, se recomienda realizar un nuevo curso de tratamiento con radioterapia y terapia transfusional, añadiendo (o no) hidroxiurea.

16.2.3. Trombosis y enfermedad vascular

En general, los pacientes con TI presentan eventos tromboticos a nivel venoso (en la TM son arteriales) y están claramente favorecidos por la esplenectomía (4,38 veces más de riesgo), con una media de aparición tras el procedimiento de ocho años, por lo que no se trata de una complicación aguda tras la cirugía.⁽¹⁹⁹⁾

El estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con TI se ha atribuido a muchos factores, siendo a menudo una combinación de todos ellos lo que lleva a la aparición de la trombosis. Entre ellos destacan:

- Agregación plaquetar aumentada, presencia de plaquetas morfológicamente anormales, trombocitosis tras esplenectomía.
- Glóbulos rojos con fosfolípidos con carga negativa, en mayor proporción tras esplenectomía.
- Disminución del óxido nítrico secundario a la hemólisis, que favorece la vasoconstricción.
- Expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular, formación de micropartículas.^(201,202,210)
- **Trombosis venosa.** Los pacientes con TI tienen un riesgo elevado de trombosis y enfermedad cerebrovascular, especialmente si: 1) esplenectomizados; 2) edad adulta; 3) poco o nunca transfundidos previamente; 4) reticulocitosis ($>300.000/\text{mm}^3$); 5) trombocitosis ($>500.00/\text{mm}^3$); 6) hemoglobina $<9 \text{ g/dl}$; 7) hipertensión pulmonar o sobrecarga férrica asociadas; 8) historia previa o familiar de trombosis.⁽¹⁹⁹⁾ La frecuencia de infarto cerebral es prácticamente ausente en el niño, en el adulto es del 5%-9% del total de eventos tromboembólicos venosos.

- **Isquemia cerebral silente.** Se ha descrito una alta prevalencia de isquemia cerebral silente (>60%), especialmente en pacientes adultos esplenectomizados (sobre todo con trombocitosis). Son lesiones pequeñas (<5 mm) y múltiples en lóbulos frontal y parietal. En pacientes afectados de otras hemoglobinopatías se han relacionado con déficit neurocognitivo. Se ha intentado utilizar la velocidad de flujo en la arteria cerebral media como predictor de la vasculopatía a nivel cerebral, pero todavía no se han encontrado resultados concluyentes.^(199,211)
- **Recomendaciones:**^(25,199,211)
 - Aspirina: recomendada en pacientes esplenectomizados, sobre todo si presentan trombocitosis (>500.000/mm³).
 - Considerar la valoración por RM craneal en pacientes con clínica y especialmente si existen factores de riesgo. No se recomienda todavía el estudio rutinario.
 - En caso de tromboembolismo, seguir las recomendaciones de tratamiento y tromboprofilaxis de las guías internacionales.
 - En los pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica o enfermedad cerebrovascular, se debe considerar el tratamiento crónico transfusional.
 - Aunque el tratamiento quelante de hierro y la hidroxiurea han demostrado tener un efecto beneficioso, no hay suficiente evidencia para recomendarlos como prevención primaria o secundaria.

16.2.4. Hipertensión pulmonar (HTP)

Su etiología parece ser multifactorial (sobrecarga férrica, hipoxia, esplenectomía, hipercoagulabilidad, vasculopatía, déficit de óxido nítrico secundario a la hemólisis). Es la principal causa de insuficiencia cardiaca congestiva en estos pacientes.⁽²¹²⁾

- **Recomendaciones:**^(25,199)
 - Ecocardiografía anual en: 1) esplenectomizados; 2) pacientes que han recibido pocas o muy pocas transfusiones; 3) trombocitosis (>500.000/mm³), reticulocitosis (>300.000/mm³); 4) Hb <9 g/dl con marcadores de hemólisis; 5) si existe sobrecarga férrica; 6) si hay antecedente de trombosis u otros factores de riesgo de HTP.
 - Ante la sospecha ecocardiográfica, el diagnóstico se ha de confirmar por cateterismo (véase capítulo 10.2).⁽¹⁹⁹⁾ El tratamiento (dirigido por un cardiólogo) se debe realizar siguiendo las guías internacionales al respecto.

16.2.5. Úlceras cutáneas en las extremidades inferiores

El origen es multifactorial. Los principales factores de riesgo son la edad avanzada y el adelgazamiento de la piel secundario a una oxigenación crónicamente disminuida que puede favorecer la ulceración tras pequeños traumatismos. Otros factores como no haber recibido nunca transfusiones, la esplenectomía, la hipercoagulabilidad, niveles bajos de hemoglobina fetal (que indicaría una talasemia intermedia de mayor gravedad) y la sobrecarga férrica (que parece afectar al impedir que las lesiones cicatricen correctamente), también pueden tener un papel en su etiología. A menudo son muy dolorosas.⁽²¹³⁾

No se ha demostrado que ninguna terapia prevenga su aparición, si bien los pacientes sometidos a transfusión, o en tratamiento con hidroxiurea o quelantes del hierro por otro motivo, parecen mostrar un beneficio a este respecto.

• **Recomendaciones:**^(25,213)

- Valoración por dermatólogos y cirujanos plásticos. Realizar un diagnóstico diferencial con otros tipos de úlceras crónicas: neuropáticas, úlceras venosas, arteriales, vasculitis...
- De entrada, medidas posturales: colocar las extremidades inferiores elevadas con respecto al corazón durante 1-2 horas durante el día, o dormir con la parte final de la cama sobreelevada.
- La primera opción terapéutica es la terapia transfusional periódica (parece aliviar el dolor parcialmente en casos persistentes).
- Se deben tratar con vendajes oclusivos y antibióticos tópicos; se puede considerar el tratamiento con nitrito sódico.
- Otros tratamientos que han resultado eficaces de forma individual son: hidroxiurea (aislado o en asociación con eritropoyetina); factor de crecimiento de fibroblastos derivado de plaquetas; factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; vasodilatadores; suplementación con zinc; pentoxifilina (que altera las propiedades reológicas del glóbulo rojo y puede tener algún efecto beneficioso acelerando la curación de las úlceras); la cámara hiperbárica puede generar un alivio moderado si la hipoxia tisular es la causa subyacente de la ulceración, y anticoagulación.

16.2.6. Complicaciones de la función endocrina

A partir de los 10 años de edad, se recomienda que los pacientes con TI sean valorados para descartar retraso del crecimiento, hipogonadismo, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal y osteoporosis. El diagnóstico y tratamiento de estas patologías se deben realizar por un endocrinólogo pediátrico y deben seguirse las mismas recomendaciones que los pacientes con TM⁽¹⁹⁹⁾ (véase capítulo 8).

16.2.7. Crisis hemolíticas y anemias arregenerativas^(15,208)

Esta complicación ocurre con más frecuencia en la enfermedad de hemoglobina H. Se caracteriza por una caída rápida de la hemoglobina con datos de hemólisis. En el caso de una anemia importante con un recuento bajo de reticulocitos, el diagnóstico de presunción será una anemia aplásica o arregenerativa (producida en muchos casos por el Parvovirus B19 y será autolimitada, aunque en ocasiones precise de tratamiento transfusional).

La caída de la Hb es muy importante en un corto periodo de tiempo ya que los eritrocitos con HbH precipitada son rápidamente destruidos. Dado que se trata de una hemólisis intravascular (similar a la que presentan los pacientes con déficit

de G6PDH), estos pacientes tienen riesgo de presentar daño renal por precipitación de la hemoglobina al pasar a través del glomérulo renal.

- **Manejo:**

- Tratamiento de la causa (si precisa). Dado que la mayoría de las veces las crisis hemolíticas se desencadenan por infecciones por bacterias Gram negativas, se recomienda administrar antibióticos empíricos hasta obtener el resultado de los cultivos.
- Control diario de las cifras de Hb hasta normalización de la situación. Monitorización clínica (pulsioximetría, frecuencia cardíaca, tensión arterial).
- Correcta hidratación con alcalinización de la orina.
- En caso de hemólisis, se recomienda administrar ácido fólico.
- Transfusión de concentrado de hematíes, si precisa, para alcanzar un nivel de Hb de 8-9 g/dl, individualizando según la situación basal del paciente.

17. SOPORTE PSICOSOCIAL. EDUCACIÓN SANITARIA

17.1. ASPECTOS PSICOLÓGICOS

La talasemia, como toda enfermedad crónica, puede tener impacto en el psiquismo del niño y de su familia. El diagnóstico de una enfermedad crónica es habitualmente un evento que irrumpe inesperadamente y frente al cual, los padres deben hacer un cierto trabajo de elaboración de la noticia y aceptación de la enfermedad. Para una adecuada atención del niño y su familia es importante tener en cuenta estos aspectos y llevar adelante un abordaje interdisciplinario desde el momento del diagnóstico.

Dado que se trata de una enfermedad que se diagnostica durante el primer año de vida, el modo en que los padres se ubiquen frente a la enfermedad y el tratamiento, así como el lugar que den al niño, será muy importante para su desarrollo futuro.

Acompañar a los padres en su proceso de aceptación y afrontamiento de la enfermedad posibilitará que cuiden y estimulen al niño en su propio proceso de adaptación a las condiciones que la evolución de su enfermedad impone, sin que afecten su desarrollo y su calidad de vida. La comunicación con los padres, así como el establecimiento de una alianza terapéutica entre el equipo sanitario y la familia, es una prioridad en el tratamiento de estos niños.

Posteriormente, también deberá incluirse la información al niño, de acuerdo a los distintos momentos de su desarrollo y a los distintos modos de comprender la enfermedad, el tratamiento y sus consecuencias.

17.1.1. Los padres frente al diagnóstico y el tratamiento

• **Impacto del diagnóstico**

El diagnóstico de la talasemia se realiza durante el primer año de vida. Con cada niño, los padres esperan que sea sano, capaz de desarrollar su vida y desplegar sus potencialidades. La noticia del diagnóstico supone para los padres una amenaza a estas expectativas, así como un cambio en su rutina. Los padres se preguntan y nos preguntan si el niño podrá crecer normalmente, si podrá aprender, etc. Es importante alentar en la “normalización” del niño, evitando que los padres en su afán de cuidarlo le sobreprotejan.

• **Enfermedad hereditaria y sentimiento de culpa**

Al tratarse de una enfermedad de transmisión hereditaria es frecuente que aparezcan sentimientos de culpa que, si no son abordados, conlleven un trato especial del niño y/o dificultades en el vínculo temprano madre/hijo. Los padres deben poder hablar de estos sentimientos a la vez que se les debe clarificar la diferencia entre lo contingente de una transmisión hereditaria (que tiene que ver con el azar de las combinaciones) y las conductas que dependen de decisiones individuales o de pareja que hubieran podido evitarse.

- **Duelo por el hijo sano**

Otro sentimiento que aflora con frecuencia en el momento del diagnóstico es la pena por saber que esta enfermedad acompaña al niño durante toda su vida. Aceptarlo e incluir los cuidados médicos en la rutina de la familia solo puede hacerse si se ha hecho un cierto trabajo de duelo por el hijo sano que esperaban cuando nació.

- **Comunicación e información. Relación con el equipo sanitario⁽¹⁾**

Para que los padres puedan realizar este proceso de aceptación y acomodarse a la nueva realidad de las demandas que supone el tratamiento, la forma en que se maneje la comunicación es de suma relevancia. Se trata siempre de un proceso que lleva tiempo. El tiempo de asimilar nuevos términos, de reconocer síntomas, de establecer vínculos con el personal sanitario, de desarrollar una relación de confianza que permita armar una fuerte alianza terapéutica entre ellos y el equipo, trabajando juntos en favor del bienestar del niño. Esto es a veces difícil, sobre todo en padres que cambian de centro de tratamiento, ya que a medida que pasa el tiempo, los padres se vuelven “expertos” en la enfermedad y según cómo sea el estilo del equipo tratante, pueden surgir dificultades.

Los profesionales sanitarios deben estar preparados para:

- Escuchar a cada familia y cada niño en su singularidad.
- Aceptar el modo de comunicación y el estilo de la familia.
- Identificar su modo de afrontamiento de la enfermedad y sus necesidades de acompañamiento.
- Ser lo suficientemente cercanos para identificar los sentimientos positivos y negativos del niño y su familia en los distintos momentos de su evolución.
- Comprender sus posiciones respecto a la enfermedad y el tratamiento, y estar atentos a que estas pueden ir variando en el tiempo.

Una buena comunicación entre el equipo y los padres será determinante en el buen cuidado del niño, en el logro de una buena adherencia y, por consiguiente, en una buena calidad de vida para el niño.

17.1.2. Los niños, cómo acompañarlos en los distintos momentos de su crecimiento

- **Información al niño**

Los niños son sujetos en desarrollo, de manera que sus capacidades cognitivas y emocionales van cambiando a lo largo de la infancia y de la adolescencia. Inicialmente son más dependientes de los adultos significativos (padre, madre, abuelos, etc.) y la forma en que estos reaccionan modela en gran medida la reacción del niño. De hecho, vemos que cuando hay padres convencidos de la necesidad del tratamiento y de su importancia, no hay dificultades de adherencia en niños pequeños. Sin embargo, a medida que crecen, los niños progresivamente van comprendiendo, van preguntando y van tomando actitudes más autónomas en relación con la enfermedad y el tratamiento. Es importante que el equipo sanitario esté atento a estos cambios e incluya progresivamente el diálogo con el niño, hasta llegar a tener entrevistas con momentos a solas con el paciente desde comienzos de la adolescencia (aproximadamente los 12 años).

Tabla 17.1. Características psicológicas principales de cada etapa de la infancia-adolescencia

Bebés 0-2 años	Dependencia. Ansiedad de separación. Dolor en el momento. Expresión de sus emociones por llanto y conducta (sueño y alimentación). Oralidad.
Niños 2-5 años	Algo de autonomía. Dependencia vs. autoafirmación. Adquisición del lenguaje. Marcha, desarrollo motriz, uso de su cuerpo. Control de esfínteres.
Escolares 6-10 años	Mundo simbólico. Lectoescritura. Entre la familia y sus pares. Mundo escolar, primeras salidas.
Adolescentes 11-16	Exogamia. Importancia de los pares. Sexualidad, encuentro con el otro sexo. Pensamiento como un adulto.

- **Desafío de la enfermedad crónica en distintos momentos de la vida de un niño**

La Tabla 17.1 permite identificar de qué manera puede comprender el niño su enfermedad según la edad y de qué forma el tratamiento podría influir negativamente en su desarrollo y convertirse en un obstáculo para su crecimiento.

Una de las cuestiones más importantes durante el tratamiento son los procedimientos y los cambios en el cuerpo debidos a los efectos secundarios. El cuerpo de la biología viene dado, pero hay un proceso de construcción del propio cuerpo en el psiquismo y una apropiación del mismo por parte del sujeto. Los avatares del tratamiento pueden impactar en la propia constitución del cuerpo (en niños muy pequeños) así como en la imagen corporal y en la imagen de sí mismos (sobre todo en la adolescencia).

El niño, a lo largo de su crecimiento, debe apropiarse y debe hacerse un cuerpo. En ocasiones, las intervenciones tempranas que resultan invasivas o que ocasionan dolor pueden impedir un apropiado desarrollo. Es importante estar atentos a los síntomas corporales para realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre síntomas producto de la enfermedad o de los distintos tratamientos y síntomas de orden “emocional” en los que el cuerpo responde, estando “facilitada” esta respuesta por la situación de enfermedad.

- **Sentimientos y preocupaciones frecuentes de los niños. Inventando formas de convivir con su enfermedad**

Los niños con talasemia presentan síntomas causados por la propia enfermedad, que en ocasiones se viven con ansiedad y angustia, provocando sentimientos de vulnerabilidad. Nos referimos a la debilidad y el cansancio que puede provocar la anemia. De hecho, estas sensaciones varían según se encuentre en un periodo cercano o lejano de la transfusión, lo que hace evidente para el niño su dependencia de esta.⁽¹⁾ Mientras es pequeño, puede reaccionar mal ante los procedimientos pero solo momentáneamente. Sin embargo, a medida que crece y comprende que se trata de una enfermedad crónica, los sentimientos de vulnerabilidad y de ser diferente pueden aparecer y, a veces, ocasionan una disminución de su autoestima y dificultades en la relación con sus pares.

Así como los tratamientos tienen ventajas y desventajas, las sensaciones y sentimientos del niño tienen momentos positivos y momentos negativos. Pasará por momentos en que venir al hospital es algo que le permite sentirse mejor porque las transfusiones le dan energía, a sentir que no tolera venir ya que eso le recuerda que siempre dependerá de los cuidados médicos. Identificar en cada momento los sentimientos positivos y negativos tanto del niño como de los padres permite mantener una buena relación médico-paciente y lograr un cuidado adecuado.

En la adolescencia pueden presentar dificultades en su autonomía y en el desarrollo de su proyecto vital de forma independiente. Es importante que el equipo esté atento y trabaje con los padres, tempranamente, la necesidad de estimular la autonomía del niño y de estar atentos a aquellas cosas que le interesan, le apasionan y lo motivan para promoverlas poniendo los medios necesarios para que la enfermedad no sea un obstáculo para el desarrollo de sus potencialidades. En el mejor de los casos, cuando lo mencionado puede llevarse a cabo a lo largo de su crecimiento, cada niño y cada familia va inventando su forma de convivir con el tratamiento.

17.1.3. Tratamientos frecuentes y distintas modalidades de afrontamiento

- **Transfusiones**

Como se ha mencionado, generan sentimientos ambivalentes: por un lado, positivos y de gratitud frente a la energía que proporcionan pero también sentimientos negativos dado que nunca son curativas, de manera que son percibidas como un alivio momentáneo o una ayuda que no cura.⁽¹⁾

- **Tratamiento quelante:**^(1,214)

Otro tratamiento necesario pero que no cura y no termina. Nunca puede ser visto como una solución y, en cambio, al igual que las transfusiones es un recordatorio, esta vez diario, de la enfermedad y sus limitaciones.

La *quelación subcutánea* era el tratamiento de elección años atrás. Se trata de un tratamiento muy demandante porque requiere un tiempo largo de administración, con restricción de movilidad y con pinchazos diarios. Es un tratamiento que genera mucho rechazo y que es difícil de integrar en la vida normal de una familia. Además, deja marcas en el cuerpo que, en algunos casos, son vividas como marcas de la enfermedad y de los problemas que ocasiona, afectando la imagen corporal y la relación del niño con su cuerpo. Se trata entonces de un tratamiento que genera mucho rechazo en las familias. Afortunadamente, se dispone de tratamiento de *quelación oral* que resulta mucho menos complicado y más llevadero en términos psicológicos. Una administración que no requiere tiempo ni pinchazos y que evita muchos inconvenientes.

- **Dificultades de adherencia**

Incluso con la quelación oral puede haber dificultades de adherencia en determinadas épocas y en determinados casos.^(214,215) Una de las mayores dificultades es que el paciente no percibe subjetivamente los efectos beneficiosos del tratamiento, debe confiar en el criterio y en el saber del médico. Esto significa que el tratamiento se cumple si el paciente confía en el médico. Otro aspecto importante,

como en cualquier medicación que debe tomarse de manera crónica, es que puede terminar convirtiéndose en moneda de intercambio entre el niño y la familia. Así, hay adolescentes que toman o no la medicación dependiendo de la situación con sus padres. Es importante detectar estos aspectos y trabajar con cada paciente identificando los motivos de la mala adherencia para poder trabajarlos. Es aconsejable trabajar tempranamente, en la pubertad, el traspaso de la responsabilidad de la toma de medicación de los padres al niño, de manera que una vez llegada la adolescencia, el tratamiento esté integrado en su propia rutina de cuidados y no entre en el terreno de las cosas que debe hacer porque sus padres lo indican.

- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos**

El trasplante de médula ósea es actualmente un tratamiento potencialmente curativo para los pacientes con esta patología. Es preciso advertir a las familias de que supone un ingreso prolongado y distintos efectos adversos del acondicionamiento, así como la posibilidad de desarrollar enfermedad injerto contra huésped que puede ser invalidante en su forma grave y crónica.

Este tratamiento conlleva también situaciones de estrés emocional e incomodidad. El ingreso prolongado, el aislamiento y los distintos síntomas físicos pueden ocasionar sentimientos de tristeza, de falta de esperanza, retraimiento libidinal y desinterés en el mundo que los rodea. En algunos casos, estos síntomas pueden acentuarse y el niño atravesar una depresión reactiva. En los pacientes con talasemia, a diferencia de los pacientes con enfermedades neoplásicas que tuvieron otros tratamientos previos de quimioterapia, se agrega la dificultad de lidiar con esta situación por primera vez. Es recomendable trabajar previamente sus expectativas e informar tanto a los padres como al niño de las situaciones a las que se tendrán que enfrentar.

Debe enfatizarse que si bien el niño aparentará estar más enfermo, estos síntomas serán transitorios y, si todo va bien, recuperará su bienestar a la vez que dejará de necesitar transfusiones periódicas. Se les informará de las etapas del trasplante, los posibles síntomas y las posibles complicaciones.

La información al niño deberá hacerse en un lenguaje claro y acorde a su edad. Es importante recordar que, a diferencia de la información a los padres que debe incluir los posibles riesgos, la información al niño debe priorizar el presente, ayudándolo en el día a día y paso a paso y sin anticipar posibilidades que no se sabe si ocurrirán. El énfasis debe estar en lo que necesita saber para entender lo que le sucede o para prepararse para los procedimientos que se llevan a cabo.

Otro aspecto importante es ayudar al niño a encontrar estrategias que ayuden a pasar el tiempo y paliar la soledad y el aburrimiento. En este sentido, las nuevas tecnologías de la comunicación son un aliado que permite al niño estar conectado con el mundo y con sus seres queridos.

17.1.4. Impacto psicológico de las complicaciones de la enfermedad

A partir de la adolescencia y en los adultos jóvenes pueden aparecer varias complicaciones. El impacto psicológico de las mismas está en relación con el momento de aparición y sobre todo con su gravedad. Cuando se trata de complicaciones asin-

tomáticas y que no requieren tratamiento, estas aparecen como un motivo de preocupación de padres y eventualmente del equipo médico, quienes están advertidos de la importancia de la vigilancia de los síntomas. Sin embargo, cuando se trata de complicaciones más importantes que suponen una limitación para la vida del enfermo, se hace necesaria una nueva elaboración de la enfermedad. En estos casos, lleva un tiempo y requiere un reajuste conciliar las limitaciones que impone la enfermedad con los deseos de vida y el proyecto personal. Es importante estar atentos a acompañar al paciente en el proceso de aceptación de su nueva condición y el reajuste que requiere en su vida. En caso contrario puede haber dificultades de adherencia, sentimientos de abatimiento y falta de interés vital. Además de sentirse diferente y limitado, y por tanto dependiente, la ansiedad de muerte puede aumentar ocasionando dificultades en el bienestar y calidad de vida del enfermo. Es cierto que se ha avanzado mucho en el tratamiento de las complicaciones y que esto debe ser continuamente explicitado al paciente para que pueda tener una perspectiva positiva acerca de la seguimiento del tratamiento. Con un acompañamiento cercano puede promoverse la aceptación de las nuevas limitaciones y aun así la invención de modos de vida satisfactorios que no afecten su calidad de vida y su sentimiento de sí mismo.⁽¹⁾

Aun en los casos de mejor evolución, la talasemia constituye un desafío para el desarrollo de los principales objetivos de la vida adulta. Si la enfermedad está completamente compensada, las condiciones físicas permiten al paciente con talasemia efectuar sus elecciones propias de la vida adulta sin ninguna restricción ni limitaciones.⁽²¹⁶⁾ Sin embargo, incluso en este caso ideal, a nivel psicológico los adultos jóvenes con talasemia pueden encontrar más dificultades que sus pares para enfrentarse a estas tareas de la vida adulta, particularmente aquellas que implican independencia y responsabilidad. Comenzar un nuevo trabajo o una relación amorosa importante puede aumentar sus sentimientos de desadaptación y fragilidad. Algunas veces sobreviene una crisis emocional y el paciente puede requerir apoyo psicológico.

El personal tratante debe acompañar al paciente a través de su camino de vida, mientras respeta su fragilidad, sensibilidad y fuentes de apoyo. Los errores más comunes por parte de los profesionales de la salud son ser sobreprotectores o desinteresados. Por otro lado, se debe tener especial cuidado para evitar intrusiones en la privacidad del paciente.

17.1.5. Resumen de objetivos psicológicos⁽¹⁾

En términos de asistencia psicosocial del paciente, los profesionales de la salud deben tratar de:

- Brindar información que promueva la comprensión de la enfermedad.
- Ayudar al paciente y a sus padres a hablar y a expresar sentimientos sobre la enfermedad.
- Ayudar al paciente a aceptar la enfermedad y a cuidarse a sí mismo.
- Mantener esperanzas realistas.
- Facilitar un “estilo de vida normal” y estimular la autoestima.
- Apoyar el desarrollo completo de la vida adulta.

Poner estos objetivos en práctica requiere que los profesionales de salud sean:

- De mente abierta con respecto a los aspectos psicológicos del hecho de padecer y de tratar enfermedades hereditarias.
- Entrenados en el desarrollo psicosocial normal desde la niñez hasta la edad adulta.
- Sensibles en cuanto a asuntos especiales de esta enfermedad crónica hereditaria.
- Dispuestos a acompañar y ayudar al paciente a lo largo de toda su vida.

Queda claro que es imposible para el médico brindar este último apoyo, si la organización del sistema de cuidados de salud no le permite tener la oportunidad de trabajar con pacientes a largo plazo. La “rotación” de médicos experimentados a otros centros puede lesionar seriamente el bienestar psicológico del paciente, su tratamiento y su pronóstico. Por lo tanto, una adecuada ayuda psicológica no solo necesita médicos motivados y capaces, sino que también presupone una estructura de organización que permita la entrega exitosa de asistencia óptima e íntegra.

17.2. EDUCACIÓN SANITARIA

17.2.1. Papel del diplomado universitario de enfermería (DUE) en la coordinación del cuidado del paciente con talasemia

El papel del DUE es fundamental para el tratamiento de los trastornos crónicos tales como la talasemia. La talasemia mayor puede tener muchas complicaciones además de la anemia severa, por lo que se necesita una atención médica multidisciplinaria, donde el DUE tiene un papel central en la oferta de apoyo a los pacientes, padres y familiares.

Uno de los aspectos más importantes de ese papel es apoyar y consolar a los pacientes para desempeñar un papel activo en su propio cuidado, empatizar con él y mostrar verdaderos sentimientos de cariño, sin ser crítico.

El personal de enfermería debe reducir en la medida de lo posible el grado en que la enfermedad interfiere en la vida social del paciente, intentando ayudar a coordinar controles de salud, de especialistas, estudios diagnósticos, etc. con las transfusiones.

A medida que el niño crece, la relación del enfermero/a será menor con los padres y más con el paciente adolescente.

17.2.2. Papel del DUE en la educación para la salud

La empatía y la sensibilidad del enfermero/a es un elemento esencial en el cuidado de los pacientes con enfermedades crónicas. El DUE, por su estrecha relación y su confianza con el paciente, puede ayudar a complementar la información proporcionada por el médico y profundizar más con ellos y con su familia en temas como higiene, actividades, alimentación, vacunaciones, etc.

- **Información sobre portadores:**

El DUE debe conocer la forma de transmisión de la enfermedad, para poder

apoyar y clarificar la información que hayan recibido como consejo genético (véase capítulo 18), así como el concepto de que los portadores no tienen una enfermedad, pero pueden transmitirla, por lo tanto de ahí la necesidad de estudiar a hermanos e hijos. Esta información es importante que la conozcan al inicio de la adolescencia.

- Explicar a la familia que una persona que haya nacido portadora de β -talasemia siempre la tendrá a lo largo de su vida, por su carácter genético, y que no se transmite por otros medios; por lo tanto, pueden ser donantes de sangre.
- Explicar que las parejas portadoras tienen hoy en día varias opciones, pueden dar pasos para asegurarse de que tendrán hijos sanos (véase capítulo 18) o bien pueden optar por tener ese hijo aunque nazca afecto y que este hijo tenga el mejor cuidado posible desde su nacimiento.
- En caso de embarazo, su obstetra junto con el hematólogo y el genetista, puede darle información más detallada sobre los procedimientos disponibles y las posibles opciones que una pareja puede adoptar, pudiendo interrumpir el embarazo tras el diagnóstico de un feto afectado. Hay que tener en cuenta que el diagnóstico prenatal y la interrupción del embarazo son métodos que no son aceptables para todas las parejas de riesgo o para ciertos colectivos debido a sus creencias religiosas.
- **Información respecto a enfermos (TM, TI)**
 - Informar a los padres de que un niño con β -talasemia mayor nace normal, pero desarrollará una anemia severa entre los tres meses y el año de edad. Que hay algunos casos de hijos afectados de padres portadores que desarrollan una talasemia intermedia (véase capítulo 15) manteniendo unos niveles de hemoglobina bajos pero aceptables para mantener el crecimiento sin necesidad transfusional; el médico implicado en su cuidado será el que valore cuándo iniciar el programa de transfusiones.
 - El DUE debe conocer las principales manifestaciones clínicas y riesgos de la enfermedad para enseñar a los pacientes y a los padres la forma de detectar e informar sobre los síntomas graves.
 - Si la enfermedad se compensa con un tratamiento transfusional adecuado, un individuo con talasemia mayor puede disfrutar de una vida casi normal y experimentar un desarrollo físico y emocional adecuado de la infancia a la edad adulta, incluyendo la paternidad.

17.2.3. Cuidados preventivos

- Es importante apoyar a los pacientes para desempeñar un papel activo en su autocuidado.
- Se debe dar al paciente un enfoque realista a la vez que positivo basado en la información y alentándole en todo momento a seguir sus revisiones y su programa de tratamiento. Se debe utilizar un lenguaje sencillo y emplear el tiempo necesario para asegurarse de que el paciente entiende la información que necesita y requiere.

- Desde un punto de vista práctico, el tratamiento debe de ser personalizado adaptando los horarios de tratamiento y seguimiento al paciente a fin de minimizar cualquier impacto innecesario en su actividad diaria normal.
- La mayoría de los niños llevará reservorio (catéter permanente tipo Port-A-Cath®), en cada visita hay que observar su estado, conservación y mantenimiento.
- Observar zonas de punción de DFO subcutánea si fuera este el caso (como enrojecimiento, dolor...) y recordar las zonas de rotación de los pinchazos por las diferentes partes del cuerpo (abdomen, antebrazos, muslos). El dolor local puede reducirse mediante cremas anestésicas como EMLA®. Puede ser beneficioso el empleo de cremas con hidrocortisona para disminuir la tumefacción o reacción local.
- Tanto los padres como los niños deben de ser instruidos en la importancia del lavado de manos, la limpieza de la piel y la antisepsia.
- El paciente tiene derecho a decidir cuándo y con quién hablar sobre su enfermedad; este derecho debe ser considerado por encima de otros puntos de vista (padres, familiares, escuela, hospital y organismos oficiales).
- En un entorno de atención crónica, el DUE debe desarrollar continuamente su conocimiento del estado de cada paciente y, como miembro de un equipo de profesionales de la salud, debe ser experto en los procedimientos de enfermería que corresponda.

17.2.4. Educación de la familia en la comunidad

- El personal de enfermería debe ayudar a los padres a ser conscientes y asimilar los problemas que surgen en los inicios de la vida del niño.
- Se debe educar a la familia para reducir su participación gradualmente a medida que el niño se haga más independiente con la edad.
- La enfermería tanto del centro de salud como de hospitalización o de consultas puede informar a la comunidad de personal sanitario y a las propias familias con charlas a cerca de la enfermedad.
- El personal sanitario debería asegurar la confidencialidad de la identidad del paciente y los datos en todas las circunstancias para proteger así los derechos del niño.

• **Escuela**

Si los niveles de hemoglobina del paciente se mantienen dentro de los valores recomendados, el rendimiento académico debe ser normal. Cuando el nivel de hemoglobina baja demasiado, el paciente puede tener dificultades en la escuela, sin embargo, la variabilidad individual es muy amplia. Debido a que el régimen transfusional y el seguimiento hospitalario de muchos de ellos requieren una serie de ausencias, estas no deben, en la medida de lo posible, afectar negativamente el rendimiento escolar.

- **Domicilio**

Educar a la familia en la buena higiene personal del niño. Los pacientes esplenectomizados deben ser advertidos sobre el riesgo de infecciones. Si tienen fiebre tomarán antibiótico preventivo y serán muy rigurosos en las vacunas recomendadas; además, deberán solicitar ayuda médica inmediata (véase capítulo 13).

Los pacientes con hepatitis virales activas u otras infecciones virales deben adoptar medidas para minimizar o prevenir el riesgo de transmisión a la familia.

- **Trabajo**

Si los adolescentes entran en edad autorizada para trabajar, o en caso de estudiantes con gran carga de trabajo, es importante que los pacientes tengan una actitud positiva frente al trabajo; bien tratados, generalmente no tienen dificultades para realizar el trabajo como un resultado directo de su enfermedad.

Dependiendo del país, la talasemia puede ser reconocida como causante de un cierto grado de discapacidad, con beneficios y posibilidades especiales de empleo. Las enfermedades del corazón y la osteoporosis sintomática pueden ocasionar problemas en los pacientes para realizar ciertas tareas físicas y específicas; por lo tanto, debe proporcionarse información y asesoramiento sobre las limitaciones de las actividades de alto riesgo.

17.2.5. Situaciones y problemas específicos

- **Sexualidad y reproducción**

- Las diferencias en la apariencia (características faciales, la altura y el color de la piel) pueden afectar a la confianza en sí mismos y a la participación en la vida social.
- En la adolescencia, la ausencia de caracteres sexuales o el retraso en su desarrollo es considerado por los pacientes como un estigmatizante, por lo que un adecuado tratamiento del hipogonadismo limita esos efectos.
- Se debe informar a los portadores de una infección viral cómo mantener un comportamiento sexual seguro.
- La mejora general en la salud de los pacientes con talasemia, en particular en países desarrollados con altos ingresos, significa que ahora es posible para ellos tener los niños de forma natural o por técnicas de reproducción asistida.
- El personal de enfermería debe ayudar al paciente y su compañero con un exhaustivo asesoramiento en cuanto a los riesgos del embarazo y el pronóstico a largo plazo del paciente, todo esto debe ser tratado a fondo pero de una forma sensible teniendo en cuenta sus creencias religiosas.

- **Vacunas**

No hay ninguna razón para saltarse ni retrasar en los pacientes con talasemia el calendario vacunal. Además de las vacunas del calendario vacunal normal, se deben administrar las siguientes vacunas: antineumocócica (conjugada y de polisacáridos), contra el *Haemophilus Influenzae*, antimeningocócica, contra la hepatitis A y B (véase capítulo 19).

- **Cuidado dental**

Los pacientes no transfundidos (TI) o que comienzan un régimen transfusional tardío pueden tener malformaciones de los huesos de la cara debido a la expansión de la médula. Esto puede afectar el crecimiento de los dientes y causar maloclusión. Es importante recomendar a los padres del paciente la visita al odontólogo, ya que una ortodoncia a tiempo puede mejorar la función masticatoria, evitar la inestabilidad de los dientes y/o corregir aspectos dentales poco estéticos. En pacientes con osteoporosis maxilar se debe tener especial cuidado, dependiendo del grado.

- **Viajes**

El viajar conlleva un grado de riesgo que aumenta si el paciente no puede recibir tratamiento especializado en la localidad de destino.

- Si el paciente pretende viajar, se debe tratar de dar información sobre el hospital más cercano con servicios y experiencia en el tratamiento de la talasemia.
- Si un paciente viaja a un país remoto, es de vital importancia obtener un seguro de viaje por si ocurrieran serias complicaciones, para poder volar a casa de inmediato y recibir la asistencia médica necesaria.
- Como para cualquier viajero se debe de dar un asesoramiento detallado sobre los riesgos de infección en el país que desea visitar, la vacunación y profilaxis apropiadas. Se debe prestar atención a la prevalencia de malaria.
- Lo ideal es que un paciente reciba las transfusiones de sangre siempre en el mismo lugar. Los planes de viaje deben coordinarse con las transfusiones del paciente, a fin de evitar recibir transfusiones en otros lugares, en particular en países donde los derivados sanguíneos no son seguros, aumentando el riesgo de infección.

- **Nutrición general**

Los pacientes con talasemia no tienen que hacer ningún régimen dietético específico.

- Se debe fomentar la lactancia materna.
- Durante el crecimiento es recomendable una dieta equilibrada y con un contenido normal de azúcar. Durante la adolescencia, una dieta baja en carbohidratos refinados (azúcar, refrescos, aperitivos) puede ser útil en la prevención o retraso de la intolerancia a la glucosa o la diabetes.
- El aumento de la absorción de hierro del intestino es característico de la talasemia (especialmente la TI). La cantidad depende del grado de eritropoyesis, el nivel de hemoglobina y otros factores. No se deben dar nunca suplementos de hierro en los pacientes con talasemia, muchos alimentos infantiles como los cereales que se dan en el desayuno y preparados multivitamínicos contienen hierro añadido junto con otras vitaminas suplementarias; por consiguiente, los padres deben habituarse a leer las etiquetas cuidadosamente y buscar el consejo de expertos si es necesario. En los pacientes con TI puede ser beneficioso el tomar té durante las comidas porque inhibe la absorción de hierro.
- Los pacientes con talasemia no deben tomar suplementos adicionales de calcio ni vitamina C, a menos que sea prescrito por su médico. Es recomendable llevar una dieta que contenga una adecuada cantidad de calcio como leche, queso o productos lácteos.

Algunos medicamentos como la aspirina y las pastillas para la garganta pueden contener vitamina C y deben ser evitados. Se recomienda una dieta rica en frutas frescas, incluyendo cítricos y hortalizas.

- **Nutrición en diabéticos**

Muchos pacientes con talasemia desarrollan diabetes a partir de la pubertad; en estos casos, la dieta se convierte en un problema aún más importante y debe ser asesorado por un endocrino. Sin embargo, el DUE debe estar al tanto de las cuestiones clave en torno a la dieta y asegurarse de que tanto los pacientes como sus familiares estén bien informados por un educador para la diabetes.

- **Cuidados especiales en pacientes esplenectomizados**

- Los pacientes esplenectomizados tienen predisposición a la infección y a la trombocitosis, por lo tanto ellos y sus familias deben estar bien educados para reconocer los primeros signos de episodios febriles y consultar con su médico.
- El paciente esplenectomizado siempre debe viajar con antibióticos, para asegurarse el comienzo inmediato del tratamiento en caso de fiebre, y así evitar una sepsis, o en caso de picaduras de algún animal y administrarlo bajo prescripción facultativa.
- Se deben desaconsejar los viajes donde el riesgo de la malaria sea significativa, ya que esta enfermedad puede ser más grave en pacientes esplenectomizados.

- **Tratamiento**

Debe basarse en las directrices establecidas: transfusiones, terapia quelante y rara vez la esplenectomía (véanse capítulos 4, 5 y 13).

Se debe explicar a los padres que el único tratamiento curativo hasta la fecha es el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Este podrá tener éxito siempre que el donante sea altamente compatible, que el enfermo esté en buenas condiciones clínicas y haya seguido un tratamiento regular desde la infancia (véase capítulo 6).

Transfusiones y terapia quelante

- Las transfusiones no deberían interferir en la vida cotidiana del paciente, por lo que lo ideal sería ponerlas por la tarde o en fines de semana.
- Cada vez que el paciente es transfundido debe registrarse el total de la sangre infundida en una gráfica para asegurar su evaluación.
- Cuando la enfermedad no puede ser plenamente compensada con un adecuado régimen transfusional, deben tenerse en cuenta los obstáculos que esto supone en la vida social del paciente.
- Cuando existe sobrecarga férrica, los pacientes empiezan con terapia quelante subcutánea u oral. Se debe educar a niños y familiares sobre las complicaciones de la sobrecarga férrica y fomentar el cumplimiento de la terapia.
- Los viajes y las vacaciones deben ser organizados a fin de no interferir con la quelación, o bien se pueden ajustar teniendo en cuenta algunos aspectos como los campamentos para adolescentes, días de fiesta con los compañeros del niño y los aspectos relacionados con el secreto o la comunicación abierta sobre la enfermedad. Esta cuestión era particularmente frecuente en el pasado, cuando la quelación del hierro solo estaba disponible mediante la infusión subcutánea de deferoxamina durante un periodo de varias horas (un procedi-

miento doloroso e inconveniente que interfería en otros aspectos de la vida). La disponibilidad de quelación oral ha mejorado mucho la calidad de vida del paciente, tanto en el adulto como en los niños y sus familiares.

- **Complicaciones médicas**

En la β -talasemia pueden aparecer muchas complicaciones médicas por lo que estos pacientes requieren servicios especializados multidisciplinarios (hematólogos, enfermería, trabajadores sociales, psicólogos y resto de especialistas pediátricos). Se debe informar al paciente o familiares de que una sobrecarga de hierro puede dañar órganos vitales como el corazón, hígado y glándulas endocrinas, por lo que es precisa la terapia quelante para que este sea eliminado.

- **El abuso de sustancias**

- **Alcohol.** Los pacientes adolescentes con talasemia deben ser disuadidos del consumo de alcohol, ya que puede facilitar el daño oxidativo de hierro y agrava el efecto de VHB y VHC en tejido hepático. Cuando estos tres factores están presentes, la probabilidad de desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma en la edad adulta se eleva significativamente. El consumo excesivo de alcohol también influye en la disminución de la formación ósea y es un factor de riesgo para la osteoporosis; además, las bebidas alcohólicas pueden tener interacciones inesperadas con ciertos medicamentos.
- **Tabaco.** Fumar puede afectar directamente a la remodelación de los huesos que se asocia con osteoporosis y está relacionado con efectos adversos en la salud general. El aumento de la resistencia a la insulina provocada por el tabaquismo es especialmente peligroso en pacientes diabéticos.
- **Drogas.** En muchos países, el abuso de drogas es común entre los adolescentes y adultos jóvenes. Para una persona con una enfermedad crónica, el abuso de drogas puede ser una seria amenaza para sus ya desafiantes condiciones, alterando el delicado equilibrio de los factores que le afectan tanto físicamente como a su salud mental teniendo en cuenta los retos del adolescente.

El peligro principal es que los adolescentes vean en las drogas una compensación para ser populares entre sus compañeros y ayudarles a “encajar en el grupo”. Para los jóvenes con talasemia, los sentimientos de dependencia, la diferencia y la ansiedad pueden empujarles a buscar la “normalidad” a través de un hábito de abuso. El personal de enfermería debe tratar ayudar al paciente e informarle para obtener una perspectiva de los riesgos asociados.

- **La actividad física**

En general, siempre se debe estimular la actividad física en pacientes con una enfermedad crónica. Se debe procurar que los pacientes con talasemia tengan una buena calidad de vida y no debe haber ninguna razón para prohibirles participar en dichas actividades, siempre dentro de los límites de su tolerancia, salvo que exista alguna contraindicación médica precisa.

Condiciones que requieren atención especial de la actividad física:

- **Esplenomegalia:** se debe recomendar evitar los deportes o actividades físicas con riesgo significativo de traumatismo abdominal.

- Las enfermedades del corazón: la actividad física moderada es beneficiosa, si se corresponde con la situación clínica y su tratamiento.
- La osteoporosis conlleva un aumento del riesgo de fracturas; por lo tanto, se deben evitar los deportes si está presente, pero sin provocar sedentarismo, que agrava la reabsorción ósea.
- En algunos países, la presencia de diabetes mellitus requiere controles y limitaciones especiales.

18. CONSEJO GENÉTICO. DIAGNÓSTICO PRENATAL Y PREIMPLANTACIONAL

18.1. CONSEJO GENÉTICO

En nuestra práctica debe concederse mucha importancia a la detección de heterocigotos de talasemia y realizar el consejo genético en el momento del diagnóstico de un portador. Inicialmente la información se dará a los padres y al llegar a la adolescencia debe realizarse de nuevo al propio paciente. El objetivo de la información debe ser lo más objetiva posible, evitando dar consejos y consideraciones personales. Cuando el individuo portador es adolescente, se le ha de explicar la importancia del diagnóstico para poder evitar la descendencia afecta de TM. Se le han de explicar todas las posibilidades de transmisión de la enfermedad, según sea el estado de portador o no de la pareja. En parejas de portadores de talasemia o en las que uno de ellos sea portador de una talasemia y el otro de una hemoglobinopatía u otra alteración de la serie roja, deben ser informados de los riesgos de tener descendencia con fenotipo de TM, TI u otra enfermedad (por ejemplo, Hb S/ β -talasemia). Lo ideal es dar la información antes de la primera gestación pero, en ocasiones, el diagnóstico no ha sido efectuado previamente y se realiza tras el diagnóstico de un primer hijo afecto.

El estudio familiar de portadores debe extenderse especialmente a las parejas jóvenes en edad de procreación, principalmente en familias de inmigrantes, sobre todo en grupos étnicos en los que es frecuente la consanguinidad. Las técnicas diagnósticas que se realizarían para parejas que deseen información más precisa sobre su descendencia antes de plantear un embarazo o añadiendo estudios preimplantacionales o prenatales si se da el caso son:

- Sangre periférica de ambos en la pareja para hemograma, electroforesis de hemoglobina y estudio molecular.
- En el feto, estudio molecular del trofoblasto por vellosidad corial o de amniocitos por amniocentesis. Puede estudiarse el embrión si se solicita diagnóstico preimplantacional (véanse siguientes apartados).

18.2. DIAGNÓSTICO PRENATAL

La talasemia tiene una herencia autosómica recesiva y, al diagnosticar un portador, debe de estudiarse su pareja, a ser posible antes de que tengan el primer hijo. La posibilidad de tener un hijo portador es del 50% si solo está afecto uno de los padres, siendo los otros 50% sanos. Si están afectados los dos padres, la posibilidad de tener un hijo afecto de TM es del 25%, tienen riesgo del 50% de tener hijos portadores y del 25% de tener un hijo sano. En caso de una pareja en que ambos son portadores de talasemia o uno es talasémico y el otro presenta una hemoglobinopatía, es muy importante tener el diagnóstico molecular de la enfermedad (o enferme-

dades), para poder orientar sobre el pronóstico clínico de un posible hijo afecto (véanse capítulos 2 y 15), para poder proceder a un diagnóstico prenatal (DP) o para realizar un diagnóstico genético preimplantacional (DGP) con mayor rapidez y precisión.⁽²¹⁷⁾

- **Técnicas de diagnóstico prenatal invasivas**

En la actualidad, el diagnóstico se realiza a través del estudio del ADN basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Dichos estudios se realizan:

- en células fetales obtenidas por amniocentesis a partir de la semana 15 de gestación
- o del trofoblasto tras punción de vellosidades coriales en las 10-12 semanas de gestación. La biopsia de vellosidades coriales se puede realizar por vía transcervical o transabdominal, siendo esta última la más utilizada.⁽²¹⁸⁾

El riesgo de aborto con estas técnicas es del 1%-2%.

- **Técnicas de diagnóstico prenatal no invasivas**

Se realizan a partir del estudio en células fetales detectadas en la circulación materna, pero todavía no son aún unas técnicas fáciles ni reproducibles.

18.3. DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) permite el análisis genético del embrión en el proceso de fertilización in vitro (FIV), antes de su transferencia al útero.^(219,220) Antes de disponer de esta técnica, las parejas con riesgo de tener un hijo afecto de una enfermedad hereditaria como la TM, solo disponían de procedimientos diagnósticos invasivos como el análisis de vellosidades coriales o la amniocentesis, seguidos de interrupción del embarazo en caso de feto afecto, la utilización de donantes de gametos o la adopción. Con la técnica de la DGP se pueden diagnosticar enfermedades ligadas a un solo gen, las ligadas al X, cromosomopatías estructurales, enfermedades mitocondriales y también realizar la determinación del estudio HLA.

Los progresos en el diagnóstico molecular de las enfermedades genéticas así como la aplicación de las técnicas de PCR han facilitado el desarrollo de las técnicas de DGP al poder realizar el estudio en una sola célula. El término de DGP se refiere al estudio molecular de la enfermedad así como al estudio de aneuploidía en uno o dos núcleos de los ovocitos o embriones antes de ser transferidos. Esta técnica debe ser realizada por un equipo multidisciplinar que incluya, además del equipo clínico que valora la indicación de DGP, un equipo de fertilidad clínica y un laboratorio de genética molecular altamente especializado. En el consejo genético a la pareja antes de realizar un proceso de DGP debe incluirse la información acerca de los riesgos personalizados en cada caso de la FIV y el riesgo de fallo diagnóstico, siendo aconsejable realizar posteriormente un diagnóstico prenatal. Deben también comentarse con la pareja la posibilidad de que se obtengan embriones que luego no vayan a ser transferidos.

Habitualmente se procede a estimulación ovárica y obtención de ovocitos. Una vez fertilizados con el espermatozoide, se procede a fertilización in vitro. La técni-

ca de DGP se realiza en el embrión cuando tiene ocho células, aproximadamente en el tercer día de la fertilización. Se aspira una célula y en ella se realiza el estudio de la enfermedad genética y el estudio de aneuploidía. Dicho estudio debe realizarse en 24-48 horas, mientras se mantienen los embriones. Posteriormente, se procede a la transferencia del embrión sano al útero. Se aconseja no transferir más de un embrión para evitar embarazos múltiples y los riesgos asociados. Se aconseja realizar diagnóstico prenatal.

En cada proceso de estimulación ovárica, dependiendo de la mujer, se pueden obtener de 6 a 12 embriones de promedio. En cada uno de los embriones que se consideran viables, se realiza el estudio. En parejas con riesgo de hijo afecto de TM, el objetivo es tener un hijo sano o portador, es decir que la posibilidad es del 75% (3/4 embriones). Los grupos pioneros de esta técnica y los que mayor experiencia tienen son los grupos de Chicago, Bruselas, Roma y Reino Unido.^(221,222) En la revisión más extensa de DGP en hemoglobinopatías del grupo de Chicago⁽²²¹⁾ se obtuvieron embriones transferibles en el 83,8% (331 de 395 ciclos), con un total de 102 embarazos, lo que supone un 31% de los ciclos, con nacimiento de 98 niños sanos.

En España se realiza esta técnica de DGP en muchos hospitales con práctica pública y privada. Existe una controversia entre los genetistas acerca de la preferencia entre realizar un diagnóstico prenatal o un diagnóstico genético preimplantacional, con la consecuente manipulación de embriones. La técnica de DGP se considera una técnica altamente especializada y principalmente dirigida para aquellas parejas contrarias a realizar un aborto por razones éticas o morales o bien a parejas que han realizado repetidas interrupciones de embarazo por hijos afectados.

En algunos países en los que no está autorizada la manipulación de embriones, se realiza el estudio en ovocitos antes de proceder a su fertilización. Se aconseja también realizar diagnóstico prenatal.

18.4. DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL CON SELECCIÓN DE HERMANO HLA-IDÉNTICO

Se trata del mismo procedimiento explicado del DGP añadiendo el estudio HLA. Es decir, en una célula de cada embrión se estudia la alteración genética, la aneuploidía y el HLA. Las posibilidades de tener un embrión sano y HLA-idéntico en TM son de 3/16 embriones (1/4 HLA compatible y 3/4 sano o portador).

La primera experiencia de este procedimiento se realizó en una familia con un hijo afecto de Anemia de Fanconi, en el año 2001, realizándose con éxito el trasplante de progenitores hematopoyéticos.^(223,224) En la experiencia con DGP-HLA en hemoglobinopatías del grupo de Chicago⁽²²¹⁾ se describe que de 395 ciclos de DGP realizados en hemoglobinopatías, se realizó simultáneamente el estudio DGP-HLA en 144 ciclos. En 78 ciclos (54,2%) se obtuvieron 123 embriones portadores o sanos y HLA-idénticos con hermano afecto. En total se estudiaron 907 embriones con resultados valorables en 824, siendo aceptables para transferir los 123 citados (15,3% de los 824 con estudio valorable). Se consiguieron un total de 18 embarazos

con 12 recién nacidos, habiéndose realizado el trasplante a su hermano afecto en la mayoría de casos.

Esta técnica debe realizarse preferentemente en mujeres jóvenes, ya que favorece las posibilidades de éxito, con riesgo de tener un hijo afecto de TM y que desean tener un hijo más, sano o portador, y que además pueda ayudar a curar a su hermano afecto, pero no solamente con el objetivo de curar al hermano.

19. APÉNDICES

19.1. VACUNACIONES^(185,189,225)

• Generales

Todos los pacientes deben estar vacunados frente a hepatitis B y hepatitis A, especialmente si están en programa transfusional. Se recomienda la valoración periódica de los títulos de anticuerpos para asegurar que los pacientes estén bien protegidos.⁽¹⁷⁾ Además de las vacunas del calendario oficial que incluyen meningococo C y *Haemophilus influenzae*, se recomienda vacunar frente al *Streptococcus pneumoniae* (tanto con la vacuna conjugada 13-valente como con la vacuna de polisacáridos 23-valente), meningococo B, varicela^(185,186,192) y la antigripal anual, especialmente si están esplenectomizados (Tablas 19.1 y 19.2).

Los pacientes inmunodeprimidos por infección VIH (<15% CD4 o 200 CD4/mm³) o que estén recibiendo tratamiento frente a la hepatitis C no deberán recibir vacunas con virus vivos atenuados.

• Viajes

Además de las vacunas requeridas según el país al que se viaje, se recomienda específicamente:

1. Vacuna tetravalente conjugada frente al meningococo⁽¹⁸⁴⁾ en pacientes que vayan a viajar a países donde pueda haber riesgo de meningitis con otras cepas diferentes a la C o B (Tabla 19.3).
2. Vacuna frente a la *Salmonella typhi*, siempre que se viaje a cualquier país que no pertenezca a Norteamérica, Japón, Europa u Oceanía. Hay dos vacunas, una oral de gérmenes atenuados (de tres dosis administradas cada 48 horas) y otra intramuscular de polisacáridos, que son igualmente eficaces (esta última solo debe emplearse en mayores de 2 años). La vacunación debe realizarse si es posible cuatro semanas antes del viaje. La vacuna oral no puede tomarse conjuntamente con la profilaxis de malaria (separar al menos tres días) y no debe emplearse en menores de 3 meses.

Tabla 19.1: Programa de inmunizaciones específicas recomendadas ¹ para niños con talasemia mayor o intermedia no vacunados^(17,184-186,192,225,226)

Microorganismo	Producto	1.ª dosis	Primovacunación	Dosis adicionales
Neumococo	VCN13 ²	2-6 m	3 dosis/4-8 s intervalo	1 dosis a los 12-15 m
		7-11 m	2 dosis/4-8 s intervalo	1 dosis a los 12-15 m
		12 m-5 a	2 dosis/8 s intervalo	No
		≥5 a-18 a	1 dosis	No
	VNP23	≥24 m	1 dosis 8-6 s después de última dosis de VCN13	1 dosis a los 5 años
Meningococo	VCMC ^{3,4}	<12 m	2 dosis/2 m intervalo	1 dosis >12 m Recuerdo a los 5 años Valorar revacunaciones/5 años
		≥12 m	1 dosis (2 dosis asplénicos/2 m interv.)	Recuerdo a los 5 años Valorar revacunaciones/5 años
	VCMB ⁵	2-5 m	3 dosis (>1 m interv.)	1 dosis a los 12-15 m
		6-11 m	2 dosis (>2 m interv.)	1 dosis >12 m, >2 meses de PV
		12-23 m	2 dosis (>2 m interv.)	1 dosis a >12-23 m de PV
		2-10 años	2 dosis (>2 m interv.)	No establecido
>11 años	2 dosis (>1 m interv.)	No establecido		
Haemophilus Influenzae	VCHib ⁶	2-6 m	3 dosis/6-8 s intervalo	1 dosis a los 12-15 m
		7-11 m	2 dosis/4-8 s	1 dosis a los 15-18 m
		≥12 m-18 a	1 dosis	No
Varicela	VVZ	>12-15 m a 12 a	1 dosis	1 dosis a los 3-4 a
		>12-13 a	2 dosis/ 4-8 semanas	No
Hepatitis B	VHB	RN >2.000 g	3 dosis (0-1 o 2 m-6 m)	
Hepatitis A	VHA ⁷	>12m	1 dosis (0,5 ml)	1 dosis a los 6-12 m
Gripe	Virus fraccionados o de subunidades	6 m-3 a 3-8 a 9-12 a	2 dosis (0,25 ml)/4s 2 dosis (0,5 ml)/4s 1 dosis (0,5 ml)	1 anual
	Virus enteros, fraccionados o de subunidades	>12 a	1 dosis (0,5 ml)	1 anual

a: años. **m:** meses. **s:** semanas. **PV:** primovacunación. **VNC13:** vacuna antineumocócica conjugada trecevalente. **VNC7:** vacuna antineumocócica conjugada heptavalente **VNP23:** vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente. **VCMC:** vacuna conjugada antimeningitis C. **VCMB:** vacuna conjugada antimeningitis B. **VCHib:** vacuna conjugada anti-*Haemophilus influenzae b*. **VHB:** vacuna antihepatitis B. **VHA:** vacuna antihepatitis A. **VVZ:** virus varicela-zóster.

¹ Valorar revisar, especialmente para las dosis de recuerdo de meningitis, en la web del Comité Asesor de Vacunas de la AEP (<http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30>), ya que las recomendaciones se renuevan periódicamente por expertos.

² Si se ha iniciado vacunación con la vacuna conjugada heptavalente (VNC7), se debe completar con la trecevalente. Para los que hayan recibido ya las 4 dosis de VNC7, se debe dar una dosis adicional de VNC13 con al menos ocho semanas de intervalo desde la última dosis.

³ A partir de los 12 meses y en función de la epidemiología o de un viaje a zonas endémicas, valorar sustituir por la vacuna meningocócica conjugada tetravalente (Tabla 19.3).

⁴ A partir de 2014 se propone por parte de las autoridades sanitarias, con el apoyo del CAV-AEP, una pauta de vacunación de tres dosis para la población general (2 m, 12 m, 12 a).⁽²²⁷⁾

⁵ Vacuna conjugada de cuatro componentes Bexsero[®], Novartis.

⁶ Se considera que están insuficientemente vacunados los que no han recibido la primovacunación con dosis de recuerdo o al menos una dosis >14 m.

⁷ Existe una vacuna combinada con VHB para administrar en >12 m (3 dosis: 0-1-6 m).

Tabla 19.2. Recomendaciones para la inmunización neumocócica en niños con talasemia parcialmente vacunados (especialmente los esplenectomizados)

Edad	Dosis previas	Recomendaciones
7-11 m	1-2 dosis de VNC7	1 dosis de VNC13/4-8 semanas de intervalo; 2. ^a dosis a los 12-15 m
12-23 m	Primovacunación incompleta con VNC7	2 dosis de VNC13/8 semanas de intervalo
	4 dosis de VNC7	1 dosis de VNC13/8 semanas tras VNC7
≥24 m	1-2 dosis de VNC7 (antes de los 24 m de edad)	2 dosis de VNC13/8 s intervalo; 1. ^a dosis de VNP23/6-8 semanas tras última dosis VNC13; 2. ^a dosis de VNP23 a los 5 años de la 1. ^a
	3-4 dosis de VNC7	1 dosis de VNC13/8 s de última dosis VNC7; 1. ^a dosis de VNP23/6-8 semanas tras última dosis VNC13; 2. ^a dosis de VNP23 a los 5 años de la 1. ^a
	1 dosis de VNP23	2 dosis de VNC13/8 semanas de intervalo: 1. ^a dosis >8 semanas después de VNP23; 2. ^a dosis de VNP23, 6-8 semanas después de última dosis de VCN13*; dosis adicional VNP23 a los 5 años de última dosis de VNP23
≥5 años	2 dosis de VNP23	1 dosis de VNC13 >8 semanas de última VNP23
	1 dosis de VNP23	1 dosis de VNC13/8 s de VNP23; 2. ^a dosis de VNP23, 6-8 semanas después de VNC13*; dosis adicional VNP23 a los 5 años de última dosis de VNP23

* Existe la duda de que la primera dosis de VNP23 antes de la vacuna conjugada pueda no ser inmunógena en estos enfermos, por lo que no se recomienda esperar cinco años desde esa primera dosis y podría estar indicada la revacunación (con una tercera dosis) a los 5 años, aunque no hay evidencias.

Tabla 19.3. Recomendaciones para la inmunización con vacuna conjugada tetravalente frente a la meningitis en niños con talasemia mayor o intermedia que van a viajar a zonas endémicas (especialmente esplenectomizados)

Microorganismo	Producto	1. ^a dosis	Primovacunación	Dosis adicionales
Meningococo (A,C,W-135,Y)	VCM4-CRM ¹	>2 a	1 dosis	No establecido. Valorar revacunar/5 a ³
	VCM4-TT ²	>12 m	1 dosis	No establecido. Valorar revacunar/5 años

VCM4: vacuna conjugada tetravalente frente a meningitis A, C, W-135 e Y.

¹ VCM4-CRM (Menveo[®], Novartis). En Europa aprobada solo a partir de los 2 años.

² VCM4-TT (Nimenrix[®], GlaxoSmithKline).

³ En EE. UU. se ha aprobado Menveo a partir de los 2 meses con diferente número de dosis en la primovacunación en función de la edad y se recomienda la revacunación en la asplenia a los 3-5 años (según la primovacunación haya sido en <7 años o >7 años, respectivamente) y, posteriormente/ 5 años.

19.2. NUTRICIÓN⁽¹⁷⁾

• Generalidades

Los déficits nutricionales son frecuentes en la talasemia debido a la anemia hemolítica, el mayor requerimiento nutricional y las morbilidades específicas como la sobrecarga de hierro, diabetes y tratamiento quelante.

Si es posible, se recomienda la supervisión de la dieta por un especialista en nutrición para asegurar la ingesta adecuada de nutrientes en base a las necesidades según morbilidad, ritmo de crecimiento, etc. (véase Tabla 19.4). Se recomienda dar preparados multivitamínicos sin hierro. Se debe promover una ingesta adecuada de leche y derivados sin dar aporte suplementario de calcio, salvo que esté indicado (véase capítulo 9) por el mayor riesgo de hipercalciuria y litiasis renal.

• **En TI:** se recomienda:

- Beber té con las comidas para disminuir la absorción de hierro.
- Evitar la ingesta excesiva de carne roja.
- Evitar alimentos fortificados en hierro (cereales, etc.).

• **En TM:** no se recomienda limitar la ingesta de hierro porque frente a la sobrecarga debida a las transfusiones es insignificante y disminuye la calidad de vida.

• Vitaminas:

• **Vitamina C:** suele haber mayor requerimiento de esta vitamina por la sobrecarga de hierro, pero niveles altos podrían aumentar la liberación de hierro aumentando su toxicidad, por lo que no se recomienda dar suplementos salvo con el empleo concomitante de la deferoxamina y nunca más de 3 mg/kg/día (véase capítulo 5).

- **Vitamina D:** es frecuente el déficit de esta vitamina y ello aumenta el riesgo de sobrecarga cardiaca de hierro; por tanto, se deben monitorizar los niveles cada 6 meses⁽²⁾ y se recomienda suplementarlo a la dosis de 800 U/día o si los niveles de vitamina D3 son <30 ng/ml con 50.000 UI/semana o 5.000 UI/día hasta normalización.
- **Vitamina E:** se recomienda dieta rica en esa vitamina (huevos, aceite de oliva o girasol, nueces y cereales)⁽²⁾, pero de momento no se recomienda suplementarla.
- **Ácido fólico:** en pacientes con talasemia intermedia: 1 mg/día.

Tabla 19.4. Recomendaciones nutricionales en TM y TI			
Nutriente	Control (suero-s, plasma-p)	Dosis diarias recomendadas	Dosis diaria más alta tolerada
Calcio	No útil nivel plasma	4-8 años: 800 mg 9-18 años: 1.300 mg	2.500 mg
Zinc	$Zc_p > 70 \mu\text{g/dl}$	4-8 años: 5 mg Niños: 11 mg Niñas: 8 mg	9-13 años: 23 mg 14-18 años: 34 mg
Cobre	$Cu_s > 70 \mu\text{g/dl}$	4-8 años: 440 μg 9-13 años: 700 μg 14-18 años: 890 μg	9-13 años: 5 mg 14-18 años: 8 mg
Selenio	$Se_s > 45 \mu\text{g/dl}$	4-8 años: 30 μg 9-18 años: 40 μg	400 μg
Ácido fólico	Folato _s > 3 ng/ml	1 mg en pacientes no transfundidos	Desconocido en talasémicos
Vitamina D	Vit. D ₃ >30 ng/ml	800 UI	Desconocida en niños
Vitamina C	Vit C > 0,4 mg/dl	75-90 mg Si quelación: 2-3 mg/kg/día (máximo 100-250 mg)	Desconocido en talasémicos Población general: 2.000 mg
Vitamina E	Según laboratorio ref.	¿Niños? Adultos 100 UI	Desconocido en talasémicos Población general: 1.000 mg

19.3. ATENCIÓN PRIMARIA

El seguimiento de los pacientes con talasemia mayor o intermedia en Atención Primaria debe incluir:

19.3.1. Vacunaciones

Se recomienda realizar las vacunaciones del calendario habitual junto con las vacunaciones específicas (véase apartado 19.1) en Atención Primaria a excepción de las que son de uso hospitalario exclusivo (vacuna de la meningitis B y la de la varicela). La vacuna tetravalente de meningitis se consigue a través de medicamentos extranjeros (se puede enviar con informe tanto desde el hospital como desde Atención Primaria).

19.3.2. Controles de salud

Los niños con talasemia deben seguir los controles de salud recomendados para todos los niños que incluyen los momentos de las vacunaciones. Los controles de salud habituales se suelen realizar a los 0, 2, 4, 6, 9, 12, 15 y 18 meses y a los 2, 4, 6, 9, 12 y 14 años con alguna variación entre comunidades autónomas. Dichos controles permitirán además profundizar sobre otros aspectos de su vida “no enferma” como comportamiento, colegio, relaciones con la familia y con los compañeros, etc. Debe haber una buena comunicación entre Atención Especializada y Atención Primaria para no duplicar intervenciones (evitando más días de pérdidas escolares), conocer el estado actual del paciente de forma completa (mediante la emisión de informes periódicos completos) o cuando se detecten problemas para su abordaje conjunto (mediante contacto telefónico o correo electrónico).

19.3.3. Problemas agudos

Los niños con talasemia mayor e intermedia pueden presentar una serie de problemas agudos que pueden revestir especial gravedad (véanse capítulos 14 y 16). Ante los siguientes signos de alarma, el pediatra de Atención Primaria debería derivar al paciente a Atención Especializada:

- Cansancio y acentuación de la palidez o de la anemia.
- Fiebre, siempre que se acompañe de palidez, cansancio o sea cercana (en horas) a la transfusión de sangre (aunque hay que tener en cuenta que las reacciones transfusionales tardías pueden aparecer hasta dos semanas después de la transfusión); siempre que afecte al estado general o se acompañe de dolor abdominal o cefalea; cuando sea superior a 38,5 °C (especialmente si el paciente está esplenectomizado); si es inferior a 38,5 °C y se acompaña de síntomas catarrales pero existe además dificultad respiratoria o si dura más de cuatro días.
- Dolor abdominal salvo que sea leve y de corta evolución.
- Dolor de espalda.
- Dolor torácico.

- Disnea.
- Edemas periféricos o tumefacción de miembros.
- Úlceras maleolares.
- Aumento de la ictericia.
- Orinas oscuras.
- Aumento de la esplenomegalia.
- Cefalea, salvo que sea leve, ceda con analgesia, tenga un claro origen tensional o migrañoso ya conocido y la cefalea revista las mismas características de episodios anteriores.
- Síncopes o alteraciones del nivel de conciencia.
- Complicaciones focales neurológicas, alteraciones de la visión o la audición.
- Calambres.

CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN

Registro Español Pediátrico de Hemoglobinopatías de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas

Introducción:

Los niños con hemoglobinopatías (talasemias y enfermedad de células falciformes o drepanocitosis principalmente) son seguidos en unidades específicas con experiencia en su tratamiento.

Los avances conseguidos se basan en estudios científicos, y estos precisan de registros de pacientes y estudios de cohorte, que son grupos de pacientes seguidos durante largo tiempo de forma similar. Para realizar un registro y un estudio de cohorte es necesario disponer de un conjunto de datos de todos los pacientes con la misma enfermedad.

Objetivo:

Establecer un registro nacional en España de los pacientes con hemoglobinopatías (talasemias y drepanocitosis o enfermedad de células falciformes principalmente).

Procedimiento del estudio:

Su hijo está diagnosticado de hemoglobinopatía. Por eso le pedimos autorización para recoger datos de su historia clínica, que serán introducidos en una base de datos en un ordenador. El médico responsable del seguimiento de su hijo comunicará al titular del registro (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas-SEHOP) algunos datos necesarios respetando la confidencialidad. Estos incluirán fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, hospital de seguimiento, tipo de hemoglobinopatía, características clínicas y tipo de tratamiento. Los datos se recogerán de forma anónima y encriptada en una base de datos informática. El nombre del paciente será comunicado al registro por el médico responsable, y una vez comprobada la ausencia de duplicidades (porque otro centro haya comunicado datos) se procederá a ocultar el nombre con un código.

La participación de este estudio no supondrá pruebas ni visitas adicionales a las que se realizan habitualmente a los pacientes con esta enfermedad. La firma de estos documentos no comporta nuevas estrategias de tratamiento ni intervención clínica distintas a las generales de la enfermedad, según la práctica habitual de la medicina basada en la mejor evidencia posible en ese momento. No hay un beneficio directo por la participación en este estudio, pero se espera un beneficio conjunto para todos los pacientes por la posibilidad de conocer mejor el estado de esta enfermedad en el país. Su participación es voluntaria, y tiene derecho a negarse a participar sin que eso repercuta en su atención médica. Por otra parte, puede interrumpir su participación en cualquier momento sin tener que dar explicación alguna. El abandono del estudio no modificará los cuidados médicos que precise.

Representantes de las Autoridades Sanitarias, miembros de los comités éticos y otras personas designadas por ley podrán revisar sus datos. Sin embargo, el tratamiento de los datos de carácter personal se realizará de acuerdo a la legislación vigente de protec-

ción de datos (Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999 y su reglamentación posterior). Estos datos podrán utilizarse en publicaciones científicas, pero se tomarán todas las medidas que dispone esta ley para proteger su confidencialidad y asegurar que los datos solo estén accesibles para los investigadores del estudio.

Usted tiene derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos. Tiene derecho a conocer los resultados del registro en el que participa, y para ello puede preguntar a su médico responsable. Puede darse acceso a terceros para gestión de datos respetando la confidencialidad.

Para cualquier pregunta posterior relacionada con el registro puede contactar con el médico responsable del paciente o con el coordinador del estudio que la SEHOP designe, siendo en el momento del inicio del mismo la Dra. Elena Cela (Hematología pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, teléfono 91 529 00 37) y la Dra. Susana Rives (Hematología. Hospital Sant Joan de Déu, teléfono 93 280 40 00).

Firmas:

Yo, D./Dña. _____ DNI _____
en calidad de (relación con el paciente/representante legal) _____
del niño _____ he sido informado por el
Dr./Dra _____ con n.º de colegiado _____
de las ventajas e inconvenientes de la participación en este registro de datos personales y de salud (**REGISTRO ESPAÑOL PEDIÁTRICO DE HEMOGLOBINOPATÍAS**) y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento. Expreso que he comprendido el contenido de este documento, he recibido la información oral y escrita que he solicitado. Por ello doy mi consentimiento para que se incluya a mi representado en este estudio.

Fecha:

Padre/madre/tutor/
representante legal

Médico
responsable

En caso de revocación, firma y fecha:

Padre/madre/tutor/
representante legal

Médico
responsable

CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE DE 12 o más años

Registro Español Pediátrico de Hemoglobinopatías de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas

Introducción:

Los niños con hemoglobinopatías (talasemias y enfermedad de células falciformes o drepanocitosis principalmente) son seguidos en unidades específicas con experiencia en su tratamiento.

Los avances conseguidos se basan en estudios científicos, y estos precisan de registros de pacientes y estudios de cohorte, que son grupos de pacientes seguidos durante largo tiempo de forma similar. Para realizar un registro y un estudio de cohorte es necesario disponer de un conjunto de datos de todos los pacientes con la misma enfermedad.

Objetivo:

Establecer un registro nacional en España de los pacientes con hemoglobinopatías (talasemias y drepanocitosis o enfermedad de células falciformes principalmente).

Procedimiento del estudio:

Tú estás diagnosticado de hemoglobinopatía. Por eso te pedimos autorización para recoger datos de tu historia clínica, que serán introducidos en una base de datos en un ordenador. El médico responsable de tu seguimiento comunicará al titular del registro (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas-SEHOP) algunos datos necesarios respetando la confidencialidad. Estos incluirán fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, hospital de seguimiento, tipo de hemoglobinopatía, características clínicas y tipo de tratamiento. Los datos se recogerán de forma anónima y encriptada en una base de datos informática. Tu nombre será comunicado al registro por el médico responsable, y una vez comprobada la ausencia de duplicidades (porque otro centro haya comunicado datos) se procederá a ocultar tu nombre con un código.

La participación de este estudio no supondrá pruebas ni visitas adicionales a las que se te realizan habitualmente. La firma de estos documentos no comporta nuevas estrategias de tratamiento ni intervención clínica distintas a las generales de la enfermedad, según la práctica habitual de la medicina basada en la mejor evidencia posible en ese momento. No hay un beneficio directo por la participación en este estudio, pero se espera un beneficio conjunto para todos los pacientes por la posibilidad de conocer mejor el estado de esta enfermedad en el país. Tu participación es voluntaria, y tienes derecho a negarte a participar sin que eso repercuta en tu atención médica. Por otra parte, puedes interrumpir tu participación en cualquier momento sin tener que dar explicación alguna. El abandono del estudio no modificará los cuidados médicos que precisas.

Representantes de las Autoridades Sanitarias, miembros de los comités éticos y otras personas designadas por ley podrán revisar tus datos. Sin embargo, el tratamiento de los datos de carácter personal se realizará de acuerdo a la legislación vigente de protección de datos (Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999 y su reglamentación posterior). Estos datos podrán utilizarse en publicaciones científicas, pero se tomarán todas las medidas que dispone esta ley

para proteger su confidencialidad y asegurar que los datos solo estén accesibles para los investigadores del estudio.

Tienes derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición de tus datos. Tienes derecho a conocer los resultados del registro en el que participas, y para ello puedes preguntar a tu médico responsable. Puede darse acceso a terceros para gestión de datos respetando la confidencialidad.

Para cualquier pregunta posterior relacionada con el registro puedes contactar con tu médico responsable o con los coordinadores del estudio que la SEHOP designe, siendo en el momento del inicio del mismo la Dra. Elena Cela (Hematología pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, teléfono 91 529 00 37) y la Dra. Susana Rives (Hematología, Hospital Sant Joan de Déu, teléfono 93 280 40 00).

Firmas:

Yo, _____ he sido informado por el Dr./Dra. _____ con n.º de colegiado _____ de las ventajas e inconvenientes de la participación en este registro de datos personales y de salud (**REGISTRO ESPAÑOL PEDIÁTRICO DE HEMOGLOBINOPATÍAS**) y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento. Expreso que he comprendido el contenido de este documento, he recibido la información oral y escrita que he solicitado en presencia de mis padres o tutores. Por ello doy mi consentimiento para que se me incluya en este estudio.

Fecha:

Paciente

Médico
responsable

Paciente/padre/madre/
tutor/representante legal

En caso de revocación, firma y fecha:

Paciente

Paciente/padre/madre/
tutor/representante legal

Médico
responsable

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Epidemiología de las Hemoglobinopatías Pediátricas en España

Introducción:

Los niños con hemoglobinopatías (talasemias y enfermedad de células falciformes o drepanocitosis principalmente) son seguidos en unidades específicas con experiencia en su tratamiento.

Los avances conseguidos se basan en estudios científicos, y estos precisan de análisis de datos de todos los pacientes con la misma enfermedad.

Objetivo del estudio:

Conocer datos epidemiológicos de los niños con hemoglobinopatías en España (talasemias y drepanocitosis)

Procedimiento del estudio:

Su hijo está diagnosticado de hemoglobinopatía y sus datos se encuentran de forma anónima recogidos en el Registro Español de Hemoglobinopatías de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas-REPHem SEHOP. Por eso le pedimos autorización para analizar estos datos y conocer diversas cuestiones como edad, país de nacimiento del niño y sus padres, edad al diagnóstico, tiempo de seguimiento, centro que trata la enfermedad, tratamientos seguidos, complicaciones graves de la enfermedad.

La participación en este estudio no supondrá pruebas ni visitas adicionales a las que se realizan habitualmente a los pacientes con esta enfermedad. No hay un beneficio directo por la participación en este estudio, pero se espera un beneficio conjunto para todos los pacientes por la posibilidad de conocer mejor el estado de esta enfermedad en el país. Su participación es voluntaria, y tiene derecho a negarse a participar sin que eso repercuta en su atención médica. Por otra parte, puede interrumpir su participación en cualquier momento sin tener que dar explicación alguna. El abandono del estudio no modificará los cuidados médicos que precise.

Representantes de las Autoridades Sanitarias, miembros de los comités éticos y otras personas designadas por ley podrán revisar sus datos. Sin embargo, el tratamiento de los datos de carácter personal se realizará de acuerdo a la legislación vigente de protección de datos (Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999). Estos datos podrán utilizarse en publicaciones científicas, pero se tomarán todas las medidas que dispone esta ley para proteger su confidencialidad y asegurar que los datos solo estén accesibles para los investigadores del estudio.

Usted tiene derecho a conocer los resultados del estudio en el que participa, y para ello puede preguntar a su médico responsable.

Para cualquier pregunta posterior relacionada con el estudio puede contactar con el médico responsable del paciente o con el coordinador del estudio que la SEHOP designe, siendo en el momento del inicio del mismo la Dra. Elena Cela (Hematología pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, teléfono 91 529 00 37) y la Dra. Susana Rives (Hospital Sant Joan de Déu, teléfono 93 280 40 00).

Firmas:

Yo, D./Dña. _____ DNI _____
en calidad de (relación con el paciente/representante legal) _____
del niño _____ he sido informado por el
Dr./Dra. _____ con n.º de colegiado _____
de las ventajas e inconvenientes de la participación en este estudio (**EPIDEMIO-
LOGÍA DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS PEDIÁTRICAS EN ESPAÑA**) y
de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento. Expreso que he
comprendido el contenido de este documento, he recibido la información oral y
escrita que he solicitado. Por ello doy mi consentimiento para que se incluya a mi
representado en este estudio.

Fecha:

Padre/madre/tutor/
representante legal

Médico
responsable

En caso de revocación, firma y fecha:

Padre/madre/tutor/
representante legal

Médico
responsable

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE DE 12 o más años Epidemiología de las Hemoglobinopatías Pediátricas en España

Introducción:

Los niños con hemoglobinopatías (talasemias y enfermedad de células falciformes o drepanocitosis principalmente) son seguidos en unidades específicas con experiencia en su tratamiento.

Los avances conseguidos se basan en estudios científicos, y estos precisan de análisis de datos de todos los pacientes con la misma enfermedad.

Objetivo del estudio:

Conocer datos epidemiológicos de los niños con hemoglobinopatías en España (talasemias y drepanocitosis)

Procedimiento del estudio:

Tú estás diagnosticado de hemoglobinopatía y tus datos se encuentran de forma anónima recogidos en el Registro Español de Hemoglobinopatías de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas-REPHem SEHOP. Por eso te pedimos autorización para analizar estos datos y conocer diversas cuestiones como edad, país de nacimiento tuyo y de tus padres, edad al diagnóstico, tiempo de seguimiento, centro que trata la enfermedad, tratamientos seguidos, complicaciones graves de la enfermedad.

La participación en este estudio no supondrá pruebas ni visitas adicionales a las que se te realizan habitualmente. No hay un beneficio directo por la participación en este estudio, pero se espera un beneficio conjunto para todos los pacientes por la posibilidad de conocer mejor el estado de esta enfermedad en el país. Tu participación es voluntaria, y tienes derecho a negarte a participar sin que eso repercuta en tu atención médica. Por otra parte, puedes interrumpir tu participación en cualquier momento sin tener que dar explicación alguna. El abandono del estudio no modificará los cuidados médicos que precisas.

Representantes de las Autoridades Sanitarias, miembros de los comités éticos y otras personas designadas por ley podrán revisar tus datos. Sin embargo, el tratamiento de los datos de carácter personal se realizará de acuerdo a la legislación vigente de protección de datos (Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999). Estos datos podrán utilizarse en publicaciones científicas, pero se tomarán todas las medidas que dispone esta ley para proteger su confidencialidad y asegurar que los datos solo estén accesibles para los investigadores del estudio.

Tienes derecho a conocer los resultados del estudio en el que participas, y para ello puedes preguntar a tu médico responsable.

Para cualquier pregunta posterior relacionada con el estudio puedes contactar con tu médico responsable o con el coordinador del estudio que la SEHOP designe, siendo en el momento del inicio del mismo la Dra. Elena Cela (Hematología pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, teléfono 91 529 00 37) y la Dra. Susana Rives (Hospital Sant Joan de Déu, teléfono 93 280 40 00).

Firmas:

Yo, _____ he sido informado por el Dr./Dra _____ con n.º de colegiado _____ de las ventajas e inconvenientes de la participación en este estudio (**EPIDEMIOLOGÍA DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS PEDIÁTRICAS EN ESPAÑA**) y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento. Expreso que he comprendido el contenido de este documento, he recibido la información oral y escrita que he solicitado en presencia de mis padres o tutores. Por ello doy mi consentimiento para que se me incluya en este estudio.

Fecha:

Paciente

Médico
responsable

Padre/madre/tutor/
representante legal

En caso de revocación, firma y fecha:

Paciente

Paciente/padre/madre/
tutor/representante legal

Médico
responsable

21. BIBLIOGRAFÍA

1. Cappellini M-D, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008. Disponible en: <http://www.thalassaemia.org.cy/educational-programme/publications.shtml>
2. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 2014. Disponible en: <http://www.thalassaemia.org.cy/educational-programme/publications.shtml>
3. Cappellini MD, Taher A, Musallam K. Thalassaemia International Federation. Guidelines for the Clinical Management of Non-Transfusion Dependent Thalasse-mias.; 2013. Disponible en: <http://www.thalassaemia.org.cy/educational-programme/publications.shtml>
4. Thuret I, Pondarré C, Loundou A, Steschenko D, Girot R, et al. Complications and treatment of patients with β -thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica*. 2010; 95:724-729.
5. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010; 115:4331-4336.
6. Bain BJ. Haemoglobinopathy diagnosis: algorithms, lessons and pitfalls. *Blood Rev*. 2011; 25:205-213.
7. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet*. 2012; 379:373-383.
8. Thein SL. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3:a011700.
9. Thein SL, Menzel S, Lathrop M, Garner C. Control of fetal hemoglobin: new insights emerging from genomics and clinical implications. *Hum Mol Genet*. 2009; 18:R216-R223.
10. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5:11.
11. Higgs DR. The molecular basis of α -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3:a011718.
12. Stephens AD, Angastiniotis M, Baysal E, Chan V, Fucharoen S, et al. ICSH recommendations for the measurement of haemoglobin A2. *Int J Lab Hematol*. 2012; 34:1-13.
13. Ryan K, Bain BJ, Worthington D, James J, Plews D, et al. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol*. 2010; 149:35-49.
14. Harteveld CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5:13.
15. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood*. 2011; 118:3479-3488.
16. Dubourg L, Laurain C, Ranchin B, Pondarré C, Hadj-Aïssa A, et al. Deferasi-

rox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27:2115-2122.

17. Vichinsky E, Levine L, Bathia S et al. Standards of care guidelines for thalassemia. 2012. Children's Hospital and Research Center Oakland. Disponible en: <http://content.resonancehealth.com/000187.pdf>

18. Martin A, Thompson AA. Thalassemias. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60:1383-1391.

19. Qari MH, Wali Y, Albagshi MH, Alshahrani M, Alzahrani A, et al. Regional consensus opinion for the management of Beta thalassemia major in the Arabian Gulf area. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8:143.

20. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of β thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2011; 152:512-523.

21. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 2005; 353:1135-1146.

22. O'Brien SF, Yi Q-L, Fan W, Scalia V, Kleinman SH, Vamvakas EC. Current incidence and estimated residual risk of transfusion-transmitted infections in donations made to Canadian Blood Services. *Transfusion.* 2007; 47:316-325.

23. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004; 89:1187-1193.

24. Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? *Transfusion.* 2007; 47:792-800.

25. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica.* 2013; 98:833-844.

26. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood.* 2010; 115:1886-1892.

27. Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sang.* 1990; 58:50-55.

28. Origa R, Piga A, Quarta G, Forni GL, Longo F, et al. Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica.* 2010; 95:376-381.

29. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Koussa S, Inati A, Taher AT. Pregnancy in patients with beta-thalassemia intermedia: outcome of mothers and newborns. *Am J Hematol.* 2006; 81:499-502.

30. Sankaran VG, Nathan DG. Thalassemia: an overview of 50 years of clinical research. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010; 24:1005-1020.

31. Musallam KM, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Porter JB. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major. *Acta Haematol.* 2013; 130:64-73.

32. Cunningham MJ. The Thalassemias. In: Oski's NA, editor. *Hematology of Infancy and Childhood.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009; 1015-109.

33. Nathan DG. Thalassemia: the continued challenge. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054:1-10.

34. Prati D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassaemia major. *Vox Sang.* 2000; 79:129-137.
35. Davies P, Robertson S, Hegde S, Greenwood R, Massey E, Davis P. Calculating the required transfusion volume in children. *Transfusion.* 2007; 47:212-216.
36. Piga A, Serra M, Longo F, Forni G, Quarta G, et al. Changing patterns of splenectomy in transfusion-dependent thalassemia patients. *Am J Hematol.* 2011; 86:808-810.
37. Phadke SR, Agarwal S. Phenotype score to grade the severity of thalassemia intermedia. *Indian J Pediatr.* 2003; 70:477-481.
38. SETS. *Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos.* 4.^a edición. 2010.
39. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet.* 2007; 370:415-426.
40. Tormey CA, Stack G. The persistence and evanescence of blood group alloantibodies in men. *Transfusion.* 2009; 49:505-512.
41. Chou ST, Liem RI, Thompson AA. Challenges of alloimmunization in patients with haemoglobinopathies. *Br J Haematol.* 2012; 159:394-404.
42. Pujani M, Pahuja S, Dhingra B, Chandra J, Jain M. Alloimmunisation in thalassaemics: a comparison between recipients of usual matched and partial better matched blood. An evaluation at a tertiary care centre in India. *Blood Transfus.* 2014; 12 Suppl 1:s100-s104.
43. Higgins JM, Sloan SR. Stochastic modeling of human RBC alloimmunization: evidence for a distinct population of immunologic responders. *Blood.* 2008; 112:2546-2553.
44. Vichinsky E, Neumayr L, Trimble S, Giardina PJ, Cohen AR, et al. Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Centers for Disease Control and Prevention. *Transfusion.* 2013.
45. Thompson AA, Cunningham MJ, Singer ST, Neufeld EJ, Vichinsky E, et al. Red cell alloimmunization in a diverse population of transfused patients with thalassaemia. *Br J Haematol.* 2011; 153:121-128.
46. Matteocci A, Pierelli L. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease and in thalassaemia: current status, future perspectives and potential role of molecular typing. *Vox Sang.* 2014; 106:197-208.
47. Vagace JM, Bajo R, Gervasini G. Diagnostic and therapeutic challenges of primary autoimmune haemolytic anaemia in children. *Arch Dis Child.* 2014.
48. Bennardello F, Fidone C, Spadola V, Cabibbo S, Travali S, et al. The prevention of adverse reactions to transfusions in patients with haemoglobinopathies: a proposed algorithm. *Blood Transfus.* 2013; 11:377-384.
49. Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol.* 2013; 160:434-444.
50. Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood.* 2008; 112:2617-2626.
51. Vagace JM, Casado MS, Bajo R, Gervasini G. Hyperhaemolysis syndrome

responsive to splenectomy in a patient with deltabeta-thalassaemia: a discussion on underlying mechanisms. *Blood Transfusion*. 2014; 12(1):127-9.

52. Petz LD, Calhoun L, Shulman IA, Johnson C, Herron RM. The sickle cell hemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion*. 1997; 37:382-392.

53. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*. 2003; 101:454-462.

54. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *British Journal of Haematology*. 2012; 159(2):143-53.

55. Noetzli LJ, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron loading in chronically transfused sickle cell disease is lower than in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2011; 152:229-233.

56. de Assis RA, Ribeiro AAF, Kay FU, Rosemberg LA, Nomura CH, et al. Pancreatic iron stores assessed by magnetic resonance imaging (MRI) in beta thalassaemic patients. *Eur J Radiol*. 2012; 81:1465-1470.

57. Fung EB, Harmatz PR, Lee PDK, Milet M, Bellevue R, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol*. 2006; 135:574-582.

58. Zanninelli G, Breuer W, Cabantchik ZI. Daily labile plasma iron as an indicator of chelator activity in Thalassaemia major patients. *Br J Haematol*. 2009; 147:744-751.

59. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2010; 148:466-475.

60. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:443-450.

61. Matute, F. Resonancia magnética: fundamentos y métodos de medida. Ana Villegas, Altés A, Alustiza JM, Arrizabalaga B, González FA, Matute F, Remacha A. Utilidad de la resonancia magnética en el diagnóstico de la sobrecarga férrica. Novartis Farmacéutica, S.A. CEGES, 2012.

62. Westwood MA, Firmin DN, Gildo M, Renzo G, Stathis G, et al. Intercentre reproducibility of magnetic resonance T2* measurements of myocardial iron in thalassaemia. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2005; 21:531-538.

63. Matute, F. Hierro hepático y cardiaco por resonancia magnética en pacientes transfundidos y con diseritropoyesis. Ana Villegas, Altés A, Alustiza JM, Arrizabalaga B, González FA, Matute F, Remacha A. Utilidad de la resonancia magnética en el diagnóstico de la sobrecarga férrica. Novartis Farmacéutica, S.A. CEGES, 2012.

64. Fragasso A, Ciancio A, Mannarella C, Gaudiano C, Scarciolla O, et al. Myocardial iron overload assessed by magnetic resonance imaging (MRI) T2* in multi-transfused patients with thalassaemia and acquired anemias. *Eur J Intern Med*. 2011; 22:62-65.

65. Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev.* 2008; 22 Suppl 2:S14-S21.
66. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007; 115:1876-1884.
67. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Westwood MA, Smith GC, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006; 8:543-547.
68. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation.* 2009; 120:1961-1968.
69. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood.* 2012; 120:3657-3669.
70. Davis BA, Porter JB. Results of long term iron chelation treatment with deferoxamine. *Adv Exp Med Biol.* 2002; 509:91-125.
71. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med.* 1994; 331:567-573.
72. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol.* 1989; 73:403-409.
73. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet.* 2002; 360:516-520.
74. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood.* 2006; 107:3733-3737.
75. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood.* 2006; 107:3738-3744.
76. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood.* 2003; 102:1583-1587.
77. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li C-K, Seymour JF, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica.* 2010; 95:557-566.
78. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood.* 2011; 118:884-893.
79. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in pa-

tients with β -thalassemia major. *Haematologica*. 2012; 97:842-848.

80. Wood JC, Kang BP, Thompson A, Giardina P, Harmatz P, et al. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia major: impact of total body iron stores. *Blood*. 2010; 116:537-543.

81. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, Lai Y, El-Beshlawy A, et al. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in β -thalassemia major (CORDELIA). *Blood*. 2014; 123:1447-1454.

82. Naderi M, Sadeghi-Bojd S, Valeshabad AK, Jahantigh A, Alizadeh S, et al. A prospective study of tubular dysfunction in pediatric patients with Beta thalassemia major receiving deferasirox. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 30:748-754.

83. Piga A, Fracchia S, Lai ME, Cappellini MD, Hirschberg R, et al. Deferasirox effect on renal haemodynamic parameters in patients with transfusion-dependent β thalassaemia. *Br J Haematol*. 2014.

84. Lai ME, Grady RW, Vacquer S, Pepe A, Carta MP, et al. Increased survival and reversion of iron-induced cardiac disease in patients with thalassemia major receiving intensive combined chelation therapy as compared to desferoxamine alone. *Blood Cells Mol Dis*. 2010; 45:136-139.

85. Lal A, Porter J, Sweeters N, Ng V, Evans P, et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2013; 50:99-104.

86. Aydinok Y, Kattamis A, Capellini MD et al. Deferasirox-Deferoxamine combination therapy reduces cardiac iron with rapid liver iron removal in patients with severe transfusional iron overload (HYPERION) [abstract]. *Haematologica* 2014; 99:229

87. Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Wiangnon S, Jetsrisuparb C. Retrospective study on the combination of desferrioxamine and deferasirox for treatment of iron-overloaded thalassaemic patients: first evidence of more than 2 years. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32:400-403.

88. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C. Oral chelators in transfusion-dependent thalassemia major patients may prevent or reverse iron overload complications. *Blood Cells Mol Dis*. 2011; 47:33-40.

89. Olivieri NF, Brittenham GM. Management of the thalasseмииs. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3.

90. Smiers FJ, Krishnamurti L, Lucarelli G. Hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies: current practice and emerging trends. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57:181-205.

91. Lucarelli G and Gaziev J. Hematopoietic cell transplantation for Thalassemia. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 4th edition. Edited by F.R. Appelbaum, S.J. Forman & K.G. Blume. © 2009 Blackwell Publishing.

92. Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, Wang G, Hehir K, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β -thalassaemia. *Nature*. 2010; 467:318-322.

93. Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010:456-462.

94. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med.* 1990; 322:417-421.
95. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, et al. Bone marrow transplantation in thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1991; 5:549-556.
96. Hladun R, Elorza I, Olivé T, Dapena JL, Llord A, et al. Resultados del trasplante de progenitores hematopoyéticos en hemoglobinopatías: talasemias y enfermedad drepanocítica. *An Pediatr (Barc).* 2013; 79:75-82.
97. Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, Ghavamzadeh A, Roberts I, et al. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood.* 2013; 122:1072-1078.
98. La Nasa G, Littera R, Locatelli F, Giardini C, Ventrella A, et al. Status of donor-recipient HLA class I ligands and not the KIR genotype is predictive for the outcome of unrelated hematopoietic stem cell transplantation in beta-thalassemia patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13:1358-1368.
99. La Nasa G, Argioli F, Giardini C, Pession A, Fagioli F, et al. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054:186-195.
100. Bernardo ME, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, Zecca M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood.* 2012; 120:473-476.
101. Ruggeri A, Eapen M, Scaravadou A. Survey of outcomes of unrelated cord blood transplant in patients with haemoglobinopathies: a retrospective study on behalf of CIBMTR, NYCB and EUROCORD. *Bone Marrow Transplantation.* 2010; 45:378.
102. Pinto FO, Roberts I. Cord blood stem cell transplantation for haemoglobinopathies. *Br J Haematol.* 2008; 141:309-324.
103. Jaing T-H, Chen S-H, Tsai MH, Yang C-P, Hung I-J, Tsay P-K. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood for nonmalignant diseases: a single institution's experience with 45 patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16:102-107.
104. Lucarelli G, Gaziev J. Advances in the allogeneic transplantation for thalassemia. *Blood Rev.* 2008; 22:53-63.
105. Chiesa R, Cappelli B, Crocchiolo R, Frugnoli I, Biral E, et al. Unpredictability of intravenous busulfan pharmacokinetics in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation for advanced beta thalassemia: limited toxicity with a dose-adjustment policy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16:622-628.
106. Bernardo ME, Zecca M, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, et al. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2008; 143:548-551.
107. Bertaina A, Bernardo ME, Mastronuzzi A, La Nasa G, Locatelli F. The role of reduced intensity preparative regimens in patients with thalassemia given hematopoietic transplantation. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1202:141-148.

108. Ruggeri A, Eapen M, Scaravadou A, Cairo MS, Bhatia M, et al. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17:1375-1382.
109. Andreani M, Nesci S, Lucarelli G, Tonucci P, Rapa S, et al. Long-term survival of ex-thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25:401-404.
110. Lisini D, Zecca M, Giorgiani G, Montagna D, Cristantielli R, et al. Donor/recipient mixed chimerism does not predict graft failure in children with beta-thalassemia given an allogeneic cord blood transplant from an HLA-identical sibling. *Haematologica.* 2008; 93:1859-1867.
111. Angelucci E, Baronciani D. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Haematologica.* 2008; 93:1780-1784.
112. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β -thalassemia. *Blood.* 2013; 121:2199-212; quiz 2372.
113. Fard AD, Hosseini SA, Shahjahani M, Salari F, Jaseb K. Evaluation of novel fetal hemoglobin inducer drugs in treatment of β -hemoglobinopathy disorders. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2013; 7:47-54.
114. Karimia M, Cohan N. Induction of HbF. *Thalassemia Reports.* 2013; 3:e39.
115. Bank A, Dorazio R, Leboulch P. A phase I/II clinical trial of beta-globin gene therapy for beta-thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054:308-316.
116. Raja JV, Rachchh MA, Gokani RH. Recent advances in gene therapy for thalassemia. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012; 4:194-201.
117. Dong A, Rivella S, Breda L. Gene therapy for hemoglobinopathies: progress and challenges. *Transl Res.* 2013; 161:293-306.
118. Nienhuis AW. Development of gene therapy for blood disorders: an update. *Blood.* 2013; 122:1556-1564.
119. Arumugam P, Malik P. Genetic therapy for beta-thalassemia: from the bench to the bedside. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010; 2010:445-450.
120. Roussou P, Tsagarakis NJ, Kountouras D, Livadas S, Diamanti-Kandarakis E. Beta-thalassemia major and female fertility: The role of iron and iron-induced oxidative stress. *Anemia.* 2013; 2013:617204.
121. Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence. *J Endocrinol Invest.* 2010; 33:61-68.
122. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Taher AT. Iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: a clinical perspective. *Blood Rev.* 2012; 26 Suppl 1:S16-S19.
123. Mohammadian S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16:957-964.
124. Belhoul KM, Bakir ML, Saned M-S, Kadhim AMA, Musallam KM, Taher AT. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with β thalassemia major. *Ann Hematol.* 2012; 91:1107-1114.
125. Valeria C, Chirico V, Lacquaniti A, Antonio L, Salpietro V, et al. Thyroid

dysfunction in thalassaemic patients: ferritin as a prognostic marker and combined iron chelators as an ideal therapy. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169:785-793.

126. Toumba M, Skordis N. Osteoporosis syndrome in thalassaemia major: an overview. *J Osteoporos.* 2010; 2010:537673.

127. Hamidi Z. What We Learn from Bone Complications in Congenital Diseases? Thalassaemia, an Example [Internet]. Osteoporosis. InTech; 2012. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/osteoporosis/what-we-learn-from-bone-complications-in-congenital-diseases-thalassaemia-an-example>

128. Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Choubtum L, Sriphrapadang A, Sirisriro R, Rajatanavin R. Bone mineral density in children and young adults with beta-thalassaemia trait. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15:1531-1535.

129. Céspedes C, Wandurraga A. Enfoque y manejo de la osteoporosis en niños y adolescentes. *Universitas Médica.* 2008; 49:373-387.

130. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with β thalassaemia major. *Bone.* 2011; 48:425-432.

131. Vogiatzi MG, Autio KA, Mait JE, Schneider R, Lesser M, Giardina PJ. Low bone mineral density in adolescents with beta-thalassaemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054:462-466.

132. Uziel Y, Zifman E, Hashkes PJ. Osteoporosis in children: pediatric and pediatric rheumatology perspective: a review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009; 7:16.

133. Bachrach LK, Sills IN, Section on Endocrinology. Clinical report—bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics.* 2011; 127:189-194.

134. Rauch F, Plotkin H, DiMeglio L, Engelbert RH, Henderson RC, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2007 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008; 11:22-28.

135. Terpos E, Voskaridou E. Treatment options for thalassaemia patients with osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1202:237-243.

136. Arana Cañedo C, García Rebollar C, Fernández M. Calcio y Vitamina D. Guías conjuntas de Patología Digestiva Pediátrica de Atención Primaria-Especializada, 2011. Disponible en: http://www.ampap.es/documentacion/protocolos/Calcio_vitamina_D_2011.pdf

137. Crofton PM, Evans N, Taylor MRH, Holland CV. Serum CrossLaps: pediatric reference intervals from birth to 19 years of age. *Clin Chem.* 2002; 48:671-673.

138. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR, Thalassaemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassaemia major in North America. *Blood.* 2004; 104:34-39.

139. Carpenter J-P, Roughton M, Pennell DJ, Myocardial Iron in Thalassaemia (MINT) Investigators. International survey of T2* cardiovascular magnetic resonance in β -thalassaemia major. *Haematologica.* 2013; 98:1368-1374.

140. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, Bozkurt B, Cohen AR, et al. Cardiovascular function and treatment in β -thalassaemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013; 128:281-308.

141. Morris CR, Kuypers FA, Kato GJ, Lavrisha L, Larkin S, et al. Hemolysis-

associated pulmonary hypertension in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054:481-485.

142. Aessopos A, Farmakis D. Pulmonary hypertension in beta-thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054:342-349.

143. Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation.* 2011; 123:1227-1232.

144. Chueamuangphan N, Wongtheptien W, Nawarawong W, Sukornthasarn A, Chuncharunee S, et al. Clinical indicators for pulmonary arterial hypertension in thalassemia. *J Med Assoc Thai.* 2012; 95:16-21.

145. Vlahos AP, Koutsouka FP, Papamichael ND, Makis A, Baltogiannis GG, et al. Determinants of pulmonary hypertension in patients with Beta-thalassemia major and normal ventricular function. *Acta Haematol.* 2012; 128:124-129.

146. Singer ST, Kuypers FA, Styles L, Vichinsky EP, Foote D, Rosenfeld H. Pulmonary hypertension in thalassemia: association with platelet activation and hypercoagulable state. *Am J Hematol.* 2006; 81:670-675.

147. Tantawy AAG, Adly AAM, Ismail EAR, Habeeb NM. Flow cytometric assessment of circulating platelet and erythrocytes microparticles in young thalassemia major patients: relation to pulmonary hypertension and aortic wall stiffness. *Eur J Haematol.* 2013; 90:508-518.

148. Kiter G, Balci YI, Ates A, Hacıoglu S, Sari I. Frequency of pulmonary hypertension in asymptomatic β -thalassemia major patients and the role of physiological parameters in evaluation. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010; 27:597-607.

149. Beaumont C, Voulant S. Iron homeostasis. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. In: *European School The Handbook* edition. 2006; 393-403.

150. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MAG, Hooper MM, Loyd JE, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54:S55-S66.

151. Galiè N, Hooper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30:2493-2537.

152. Fargion S, Valenti L, Fracanzani AL. Beyond hereditary hemochromatosis: new insights into the relationship between iron overload and chronic liver diseases. *Dig Liver Dis.* 2011; 43:89-95.

153. Di Marco V, Capra M, Gagliardotto F, Borsellino Z, Cabibi D, et al. Liver disease in chelated transfusion-dependent thalassemics: the role of iron overload and chronic hepatitis C. *Haematologica.* 2008; 93:1243-1246.

154. Han K-H, Yoon KT. New diagnostic method for liver fibrosis and cirrhosis. *Intervirol.* 2008; 51 Suppl 1:11-16.

155. Fraquelli M, Cassinerio E, Roghi A, Rigamonti C, Casazza G, et al. Transient elastography in the assessment of liver fibrosis in adult thalassemia patients.

Am J Hematol. 2010; 85:564-568.

156. Di Marco V, Bronte F, Cabibi D, Calvaruso V, Alaimo G, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in thalassaemia major patients by transient elastography (TE) - lack of interference by iron deposition. *Br J Haematol.* 2010; 148:476-479.

157. Viganò M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, et al. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34:353-362.

158. Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimallesvaran S, Basso MS, Dhawan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56:72-76.

159. Elalfy MS, Esmat G, Matter RM, Abdel Aziz HE, Massoud WA. Liver fibrosis in young Egyptian beta-thalassemia major patients: relation to hepatitis C virus and compliance with chelation. *Ann Hepatol.* 2013; 12:54-61.

160. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, et al. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol.* 2012; 81:4112-4118.

161. Deugnier Y, Turlin B, Ropert M, Cappellini MD, Porter JB, et al. Improvement in liver pathology of patients with β -thalassemia treated with deferasirox for at least 3 years. *Gastroenterology.* 2011; 141:1202-11, 1211.e1-3.

162. Sánchez Sendín D, Nogales Aguado P. Interpretación de la serología en las hepatitis virales. *JANO.* 2009; 39-45.

163. Di Marco V, Capra M, Angelucci E, Borgna-Pignatti C, Telfer P, et al. Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassemia: recommendations from an international panel. *Blood.* 2010; 116:2875-2883.

164. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012; 57:167-185.

165. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, et al. [Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012)]. *Gastroenterol Hepatol.* 2012; 35:512-528.

166. Ramia S, Koussa S, Taher A, Haraki S, Klayme S, et al. Hepatitis-C-virus genotypes and hepatitis-G-virus infection in Lebanese thalassaemics. *Ann Trop Med Parasitol.* 2002; 96:197-202.

167. European Association for the Study of the Liver. Dirección electrónica: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 60:392-420.

168. Borgna-Pignatti C, Vergine G, Lombardo T, Cappellini MD, Cianciulli P, et al. Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes. *Br J Haematol.* 2004; 124:114-117.

169. Maakaron JE, Musallam KM, Ayache JB, Jabbour M, Tawil AN, Taher AT. A liver mass in an iron-overloaded thalassaemia intermedia patient. *Br J Haematol.* 2013; 161:1.

170. Tirnitz-Parker JEE, Glanfield A, Olynyk JK, Ramm GA. Iron and hepatic carcinogenesis. *Crit Rev Oncog*. 2013; 18:391-407.

171. Fragatou S, Tsourveloudis I, Manesis G. Incidence of hepatocellular carcinoma in a thalassemia unit. *Hemoglobin*. 2010; 34:221-226.

172. Ricerca BM, Di Girolamo A, Rund D. Infections in thalassemia and hemoglobinopathies: focus on therapy-related complications. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009; 1:e2009028.

173. Slavov SN, Kashima S, Pinto ACS, Covas DT. Human parvovirus B19: general considerations and impact on patients with sickle-cell disease and thalassemia and on blood transfusions. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011; 62:247-262.

174. Porter J, Taher A, Mufarrij A, Gavalas M. Sepsis. Chapter 4.1. 17-21. En: *Emergency management of Thalassaemia*. 2012. International Thalassaemia Foundation. <http://www.Thalassaemia.org.cy>.

175. Porecha M, Udani D, Metha V, Gami A. Splenectomy in management of thalassemia major—A boon for the little angel. *The Internet Journal of Surgery*. 2010; 24(1). Disponible en: <http://ispub.com/IJS/24/1/5324>

176. Abd-Elghany W. Guidelines for splenectomy in children and adolescents with beta thalassemia major. University Hospitals of Leicester. NHS. Children's Services. Junio 2010.

177. Sayani F, Warner M, Wu J, Wong-Rieger D, Humphreys K, Odame I. Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada. 2009.

178. Minkes RK, Lagzdins M, Langer JC. Laparoscopic versus open splenectomy in children. *J Pediatr Surg*. 2000; 35:699-701.

179. Machado NO, Grant CS, Alkindi S, Daar S, Al-Kindy N, et al. Splenectomy for haematological disorders: a single center study in 150 patients from Oman. *Int J Surg*. 2009; 7:476-481.

180. Alzen G, Basedow J, Luedemann M, Berthold LD, Zimmer K-P. Partial splenic embolization as an alternative to splenectomy in hypersplenism—single center experience in 16 years. *Klin Padiatr*. 2010; 222:368-373.

181. Pinca A, Di Palma A, Soriani S, Sprocati M, Mannella P, et al. Effectiveness of partial splenic embolization as treatment for hypersplenism in thalassaemia major: a 7-year follow up. *Eur J Haematol*. 1992; 49:49-52.

182. Pringle KC, Spigos DG, Tan WS, Politis C, Pang EJ, et al. Partial splenic embolization in the management of thalassemia major. *J Pediatr Surg*. 1982; 17:884-891.

183. Miltenburg DM, Schaffer R, Breslin T, Brandt ML. Changing indications for pediatric cholecystectomy. *Pediatrics*. 2000; 105:1250-1253.

184. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58:e44-100.

185. Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruiz Contreras J, Hernández-Sampelayo Matos T, Navarro Gómez ML, Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75:413.e1-413.22.

186. Price VE, Blanchette VS, Ford-Jones EL. The prevention and management of infections in children with asplenia or hyposplenia. *Infect Dis Clin North Am*. 2007; 21:697-710, VIII-IX.

187. Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6:226-233.

188. Rahav G, Volach V, Shapiro M, Rund D, Rachmilewitz EA, Goldfarb A. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors. *Br J Haematol*. 2006; 133:667-674.

189. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics*. 2010; 126:186-190.

190. Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol*. 2011; 155:308-317.

191. Boone KE, Watters DA. The incidence of malaria after splenectomy in Papua New Guinea. *BMJ*. 1995; 311:1273.

192. Gil A, Barranco D, Batalla J, Bayas JM, Campins M, et al. Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de 4 componentes. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80:259.e1-259.23.

193. Committee on Infectious Diseases. Meningococcal conjugate vaccines policy update: booster dose recommendations. *Pediatrics*. 2011; 128:1213-1218.

194. Galanello R, Piras S, Barella S, Leoni GB, Cipollina MD, et al. Cholelithiasis and Gilbert's syndrome in homozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol*. 2001; 115:926-928.

195. Deepak J, Agarwal P, Bagdi RK, Balagopal S, Madhu R, Balamourougane P. Pediatric cholelithiasis and laparoscopic management: A review of twenty two cases. *J Minim Access Surg*. 2009; 5:93-96.

196. Porter J, Taher A, Mufarrij A, Gavalas M. Emergency Management of Thalassaemia. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2012.

197. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:2152-2158.

198. Galanello R. Recent advances in the molecular understanding of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev*. 2012; 26 Suppl 1:S7-S11.

199. Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA. β -thalassemia intermedia: a clinical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2:a013482.

200. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Insight onto the pathophysiology and clinical complications of thalassemia intermedia. *Hemoglobin*. 2009; 33 Suppl 1:S145-S159.

201. Taher AT, Musallam KM, Inati A. The hypercoagulable state in thalassemia intermedia. *Hemoglobin*. 2009; 33 Suppl 1:S160-S169.
202. Cappellini MD, Motta I, Musallam KM, Taher AT. Redefining thalassemia as a hypercoagulable state. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1202:231-236.
203. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, Cappellini MD. Contemporary approaches to treatment of beta-thalassemia intermedia. *Blood Rev*. 2012; 26 Suppl 1:S24-S27.
204. Olivieri NF, Muraca GM, O'Donnell A, Premawardhena A, Fisher C, Weatherall DJ. Studies in haemoglobin E beta-thalassaemia. *Br J Haematol*. 2008; 141:388-397.
205. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Ann Hematol*. 2013; 92:1485-1493.
206. Taher AT, Temraz S, Cappellini MD. Deferasirox for the treatment of iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia. *Expert Rev Hematol*. 2013; 6:495-509.
207. Nakavachara P, Viprakasit V. Children with hemoglobin E/ β -thalassemia have a high risk of being vitamin D deficient even if they get abundant sun exposure: a study from Thailand. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60:1683-1688.
208. Chui DHK, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood*. 2003; 101:791-800.
209. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J*. 2010; 19:871-878.
210. Cappellini MD, Poggiali E, Taher AT, Musallam KM. Hypercoagulability in β -thalassemia: a status quo. *Expert Rev Hematol*. 2012; 5:505-11; quiz 512.
211. Haghpanah S, Karimi M. Cerebral thrombosis in patients with β -thalassemia: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012; 23:212-217.
212. Aessopos A, Tsironi M, Andreopoulos A, Farmakis D. Heart disease in thalassemia intermedia. *Hemoglobin*. 2009; 33 Suppl 1:S170-S176.
213. Matta BN, Abbas O, Maakaron JE, Koussa S, Daderian RH, Taher AT. Leg ulcers in patients with β -thalassaemia intermedia: a single centre's experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013.
214. Torcharus K, Pankaw T. Health-related quality of life in Thai thalassaemic children treated with iron chelation. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011; 42:951-959.
215. Evangelini M, Mughal K, Porter JB. Which psychosocial factors are related to chelation adherence in thalassemia? A systematic review. *Hemoglobin*. 2010; 34:305-321.
216. Zani B, Prati G. Psychosocial Functioning In Adults With Beta-Thalassaemia Major: Evidence For Resilience. *J Health Psychol*. 2013.
217. Traeger-Synodinos J. Preimplantation genetic diagnosis, an alternative to conventional prenatal diagnosis of the hemoglobinopathies. *Int J Lab Hematol*. 2013; 35:571-579.

218. Rosatelli MC, Saba L. Prenatal Diagnosis of β -Thalassemias and Hemoglobinopathies. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2009; 1:e2009011.
219. Wu P, Whiteford ML, Cameron AD. Preimplantation genetic diagnosis. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2014; 24:67-73.
220. Basille C, Frydman R, El Aly A, Hesters L, Fanchin R, et al. Preimplantation genetic diagnosis: state of the art. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 145:9-13.
221. Kuliev A, Pakhalchuk T, Verlinsky O, Rechitsky S. Preimplantation genetic diagnosis for hemoglobinopathies. *Hemoglobin.* 2011; 35:547-555.
222. Van de Velde H, Georgiou I, De Rycke M, Schots R, Sermon K, et al. Novel universal approach for preimplantation genetic diagnosis of beta-thalassaemia in combination with HLA matching of embryos. *Hum Reprod.* 2004; 19:700-708.
223. Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, Strom C, Kuliev A. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *JAMA.* 2001; 285:3130-3133.
224. Grewal SS, Kahn JP, MacMillan ML, Ramsay NKC, Wagner JE. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood.* 2004; 103:1147-1151.
225. Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, Clark T, et al. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2014; 63:1-14. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr6301.pdf>
226. MacNeil JR, Rubin L, McNamara L, Briere EC, Clark TA, et al. Use of MenACWY-CRM Vaccine in Children Aged 2 Through 23 Months at Increased Risk for Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63:527-530. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6324.pdf>
227. Ministerio de Salud. Recomendaciones de la Ponencia del Programa de Registro de Vacunaciones sobre cambios en el programa de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C: Revisión del programa de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C. Recomendaciones de la Ponencia del Programa de Registro de Vacunaciones sobre cambios en el programa de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C: Revisión del programa de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenC.pdf>

22. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- α FP: alfa-fetoproteína.
ACTH: hormona adrenocorticotropa, corticotropina.
ADN: ácido desoxirribonucleico.
AEP: Asociación Española de Pediatría.
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
AGREE: *Appraisal of Guideline Research and Evaluation*.
AHAI: anemia hemolítica autoinmune.
AINES: antiinflamatorios no esteroideos.
ALT: alanina aminotransferasa (= GPT).
ARAI: receptor de la angiotensina II.
ARFI: *acoustic radiation force impulse elastography*.
ARMS: *amplification-refractory mutation system*.
ARN: ácido ribonucleico.
AST: aspartato aminotransferasa (= GOT).
Ca: calcio.
CAV: Comité Asesor de Vacunas.
CEIC: Comité de Ensayos e Investigación Clínica.
CH: concentrado de hemáties.
CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media.
CHH: concentración de hierro hepático.
CMV: citomegalovirus.
CPAP: presión positiva continua en vía aérea.
Cu: cobre.
DE: desviación estándar.
DEXA: densitometría ósea, absorciometría de rayos X de energía dual.
DFO: deferroxamina.
DFP: deferiprona.
DFX: deferasirox.
DGP: diagnóstico genético preimplantacional.
DNE: donante no emparentado.
DP: diagnóstico prenatal.
DUE: diplomado universitario de enfermería.
EBMT: *European Group for Blood and Marrow Transplantation*.
ECG: electrocardiograma.
EEF: electroforesis de hemoglobinas.
EICH: enfermedad de injerto contra huésped.
EPIC: ensayo clínico multicéntrico con el deferasirox.
ERCP: colangiopancreatografía endoscópica retrógrada.
FA: fibrilación auricular.
FATR: fosfatasa ácida tartrato resistente.
Fe: hierro.
FIV: fecundación in vitro.
FSH: hormona folículo estimulante.
GH: hormona de crecimiento.
GOT: transaminasa glutámico oxalacética (actualmente, aspartato aminotransferasa –AST–).
G6PDH: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
GPT: transaminasa glutámico pirúvica (actualmente, alanina aminotransferasa –ALT–).
HAD: herencia autosómica dominante.
Hb: hemoglobina.
HCG: gonadotropina coriónica humana.
HCM: hemoglobina corpuscular media.
Hcto: hematocrito.
HLA: antígeno leucocitario humano (*Human Leukocyte Antigen*).
HMGA2: *high mobility group AT-hook 2*.
HPLC: cromatografía líquida de alta presión (*high-performance liquid chromatography*).
HTLV: *human T-lymphotropic virus*.
HTP: hipertensión pulmonar.
HU: hidroxiurea.
IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Ig: inmunoglobulina.
IGF-1: factor de crecimiento insulínico de tipo 1.
IGF-BP3: proteína 3 de unión al factor de crecimiento insulínico.
INR: *international normalized ratio*.
ISCC: *International Society of Clinical Densitometry*.
Iv: intravenoso.
K: potasio.
LH: hormona luteinizante.
LH-ICMA: hormona luteinizante medida por análisis inmunoquimioiluminométrico.
LHRH: hormona liberadora de gonadotropina.
LIC: concentración de hierro hepático (*liver iron concentration*).
LPI: hierro plasmático lábil (*labile plasma iron*).
MPLA: *multiplex ligation-dependent probe amplification*.
MRT: mortalidad relacionada con el trasplante.
Na: sodio.
NTBI: hierro no unido a la transferrina (*non transferrin-bound iron*).
Pc: perfusión continua
PCR: reacción en cadena de la polimerasa.
PTH: paratohormona.
QM: quimerismo mixto.
RFLP: polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción.
RM: resonancia magnética.
RTP: reabsorción tubular de fosfato.
RHTT: reacción hemolítica transfusional tardía.
SAG-manitol: solución aditiva de cloruro sódico-adenina-glucosa-manitol.
Sc: subcutáneo
SCU: sangre de cordón umbilical.
Se: selenio.
SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica.
SG: supervivencia global.
SLE: supervivencia libre de eventos.
SMZ: sulfametoxazol.

TA: tensión arterial.
TC: tomografía computadorizada.
TEP: tromboembolismo pulmonar.
TI: talasemia intermedia.
TIF: *Thalassaemia International Federation*.
TM: talasemia mayor.
TMP: trimetopríl.
TNDT: talasemia no dependiente de transfusión.
TP: tiempo de protrombina.
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.
TPTA: tiempo parcial de tromboplastina activado.
TRALI: lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (*transfusion related acute lung injury*).
TRH: hormona liberadora de tirotrópina.
TSH: tirotrópina.
TRV: velocidad de regurgitación tricuspídea.
UTR: región no traducida del ARNm (*untranslated region*).
VCHib: vacuna conjugada frente al *Haemophilus influenzae* tipo B.
VCM: volumen corpuscular medio.
VCMC: vacuna conjugada frente a la meningitis C.
VCM4: vacuna conjugada tetravalente frente a la meningitis.
VHB: virus de hepatitis B.
VHC: virus de hepatitis C.
VI: ventrículo izquierdo.
VIH: virus de inmunodeficiencia humana.
VNC7: vacuna antineumocócica conjugada 7-valente.
VNC13: vacuna antineumocócica conjugada 13-valente.
VNP23: vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente.
Vo: vía oral.
VVZ: virus varicela zóster.
Zc: zinc.



1011000000