

Manual de recomendaciones para el manejo de las talasemias

Editan:



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia



Coordinadores:

Dra. Silvia de la Iglesia Íñigo
Dr. Fernando Ataúlfo González Fernández
Dra. Marta Morado Arias
Dra. Ana Villegas Martínez



Guía del Grupo Español de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Editan:



Manual de recomendaciones para el manejo de las talasemias

Coordinadores:

Dra. Silvia de la Iglesia Íñigo

Dr. Fernando Ataúlfo González Fernández

Dra. Marta Morado Arias

Dra. Ana Villegas Martínez

Edita:

© 2026 del contenido: los autores

© 2026 de la edición: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Calle Aravaca, 12, 1.º B. 28040 Madrid (España)

Tel.: +34 91 319 19 98 • E-mail: sehh@sehh.es

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos de esta obra reflejan la opinión de sus autores, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

El titular del copyright se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación.

ISBN: 978-84-09-86992-3

Presentación

Es para mí un honor, como presidenta de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), presentar este *Manual de recomendaciones para el manejo de las talasemias*, elaborado por el Grupo Español de Eritropatología (GEE).

Las talasemias representan un desafío clínico complejo que ha evolucionado de forma notable en los últimos años. Hoy, gracias a los avances en el conocimiento de su base genética, su fisiopatología y sus opciones terapéuticas, nos encontramos en un momento de transformación en el abordaje de estas enfermedades. Sin embargo, este progreso también exige de nosotros un compromiso continuo con la actualización, la excelencia clínica y la atención centrada en el paciente.

En este contexto, este manual nace con la vocación de ser una herramienta útil, práctica y cercana, que acompañe al clínico en la toma de decisiones y facilite una atención más homogénea y de mayor calidad en todos los ámbitos asistenciales.

A lo largo de sus páginas, se integran de manera equilibrada la mejor evidencia científica disponible y la experiencia acumulada de nuestros profesionales, reflejando el conocimiento y la dedicación del Grupo Español de Eritropatología.

Quisiera expresar mi más sincero reconocimiento a los coordinadores y autores por su compromiso, esfuerzo y generosidad. Este documento es, sin duda, el resultado de un trabajo colaborativo que pone de manifiesto la fortaleza de nuestra comunidad científica y el valor de la cooperación dentro de la SEHH.

Confío en que este documento se convierta en una referencia útil para hematólogos, médicos en formación y todos aquellos profesionales implicados en el cuidado de estos pacientes, y que sirva también como impulso para continuar desarrollando iniciativas que mejoren su calidad y expectativa de vida.

Dra. María Victoria Mateos Manteca

*Presidenta de la Sociedad Española
de Hematología y Hemoterapia*

Introducción

Como presidenta del Grupo Español de Eritropatología (GEE), me complace presentar este *Manual de recomendaciones para el manejo de las talasemias*, que pretende cubrir la necesidad de unas recomendaciones claras, concisas y prácticas para el manejo de los pacientes con estas patologías.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos los que han participado en la elaboración de estas guías, que han sido fruto de un esfuerzo colectivo riguroso y comprometido con la calidad y la ciencia, con la visión de proporcionar una atención actualizada y adecuada a los pacientes con beta-talasemia.

La elaboración de este documento ha sido posible gracias al trabajo exhaustivo y la dedicación de sus autores, quienes han sabido integrar la evidencia científica más actual con la experiencia clínica acumulada, ofreciendo así una herramienta de gran valor para la práctica asistencial. Igualmente, deseo destacar la labor fundamental de los coordinadores, cuya visión, organización y liderazgo han sido clave para armonizar las distintas aportaciones y garantizar la coherencia y la calidad final del texto. En especial, quisiera agradecer a la presidenta de honor, la Dra. Villegas, por el continuo entusiasmo y energía transmitida a todos los autores y coordinadores,

siempre impulsando la excelencia, la actualización y la investigación, con el objetivo de mejorar la atención a los pacientes.

Estas guías reflejan, además, la estrecha colaboración entre el GEE y la SEHH, en el objetivo común de extender un conocimiento actualizado y veraz sobre el diagnóstico y el tratamiento de las distintas enfermedades hematológicas, tanto neoplásicas como no neoplásicas.

Confiamos en que este documento contribuya a mejorar la atención de los pacientes, facilite la toma de decisiones clínicas y sirva como referencia actualizada para los hematólogos interesados en la eritropatología.

Dra. Marta Morado Arias

*Directora médica de la Sociedad Española
de Hematología y Hemoterapia*

Prólogo

El prólogo de todo documento o libro, como he señalado en otras ocasiones, debe ser motivo para preparar al lector el camino para aumentar su interés para su lectura. Debe ser un escrito breve y concreto del texto y dar respuesta a por qué y para qué se ha escrito. En el caso de estas guías, se trata de poner de relieve los contenidos más significativos de la clínica, el diagnóstico y las complicaciones de la beta-talasemia: talasemia dependiente de transfusiones (TDT) y talasemia no dependiente de transfusiones (TNDT), y profundizar en las terapéuticas más eficaces y actuales para su manejo.

Desde hace tiempo, el Grupo Español de Eritropatología (GEE) estaba demandando unas guías de referencia de beta-talasemia que fueran sencillas y prácticas, y pudieran aclarar las dudas planteadas en el manejo de estos pacientes. Íbamos posponiéndolas en función de nuestro seguimiento de las guías internacionales de beta-talasemia de la organización Thalassaemia International Federation (TIF) que se publican y actualizan periódicamente y que son consultadas por numerosos profesionales de nuestro grupo. Sin embargo, debido a su extensión, son difícilmente manejables. La última guía de la TIF de la talasemia TDT (año 2025) consta de 457 páginas.

Por lo tanto, el objetivo de estas guías del GEE de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) es hacer un documento práctico, esquemático y manejable, un documento de bolsillo, que pueda ser consultado en guardias, urgencias, consulta, etc., y que refleje los conceptos básicos con claridad, aportando también la experiencia de los eritropatólogos del GEE. Pretendemos realizar una guía dinámica, abierta a futuras actualizaciones y con la posibilidad de incorporación de próximas novedades diagnósticas o terapéuticas.

Las guías han sido coordinadas por Marta Morado, Silvia de la Iglesia, F. Ataúlfo González y yo misma, y en ella han colaborado con entusiasmo 24 autores, todos pertenecientes al GEE.

Quiero expresar personalmente mi agradecimiento y gratitud por el trabajo realizado por todos, moderadores y colaboradores, por su esfuerzo, dedicación y conocimientos, que han permitido que salga a la luz este documento.

Creo que va a ser de gran ayuda para el manejo de los pacientes con beta-talasemia, mejorando su calidad de vida y ayudando a los profesionales en el manejo de la enfermedad.

Dra. Ana Villegas Martínez

*Presidenta de honor del
Grupo Español de Eritropatología*

Índice de autores

María de la O Abío Calvete

Hospital General Universitario de Toledo

María Argüello Marina

Hospital Universitario de Guadalajara

David Beneitez Pastor

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Cristina Fonte Feal

Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

Nuria González Álvarez

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Fernando Ataúlfo González Fernández

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Silvia de la Iglesia Íñigo

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín
Las Palmas de Gran Canaria

Elena Jurado Vinteño

Hospital Universitario de Badajoz

Laura Lo Riso

Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Montserrat López Rubio

Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Alcalá de Henares, Madrid

María Menor Gómez

Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Alcalá de Henares, Madrid

Ángeles Montañés Gracia

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Marta Morado Arias

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Maite Moreno Gamiz

Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia

Salvador Payán Pernía

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Valle Recasens Flores

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

María del Pilar Ricard Andrés

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

Paloma Ropero Gradilla

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Eduardo José Salido Fierrez

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

María Sánchez Villalobos

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

María Leonor Senent Peris

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

María Concepción Tenorio Núñez

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

José Manuel Vagace Valero

Hospital Universitario de Badajoz

Miriam Vara Pampliega

Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia

Diego Velasco Rodríguez

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Ana Villegas Martínez

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Sumario

- 1. Definición y clasificación de la talasemia dependiente de transfusión y la talasemia no dependiente de transfusión. Epidemiología**
Ana Villegas Martínez 17
- 2. Base genética de la beta-talasemia (talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión)**
Paloma Roperio Gradilla,
F. Ataúlfo González Fernández 22
- 3. Fisiopatología. Eritropoyesis ineficaz y su efecto en el metabolismo del hierro. Diferencias fisiopatogénicas entre talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión**
Silvia de la Iglesia Íñigo 29
- 4. Generalidades clínicas de las talasemias**
María de la O Abío Calvete 35
- 5. Diagnóstico de la talasemia dependiente de transfusión y la talasemia no dependiente de transfusión: clínico, citológico, hematimétrico y pruebas complementarias. Algoritmo**
Paloma Roperio Gradilla,
F. Ataúlfo González Fernández,
Marta Morado Arias 41

6.	Enfermedad cardiovascular en talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión	
	María Leonor Senent Peris	48
7.	Hipertensión pulmonar en pacientes con talasemia	
	María Argüello Marina	56
8.	Enfermedad hepática en talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión	
	Miriam Vara Pampliega	62
9.	Sistema endocrino en talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión: diabetes, hipogonadismo, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo	
	Cristina Fonte Feal	
	Crecimiento y alteraciones óseas	
	María Menor Gómez	72
10.	Otras complicaciones en talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión: colelitiasis, úlceras maleolares, hematopoyesis extramedular. Papel de la cirugía	
	José Manuel Vagace Valero, Elena Jurado Vinteoño.....	90
11.	Complicaciones trombóticas en talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión. Hipercoagulabilidad y enfermedad trombótica en talasemia no dependiente de transfusión. Trombosis postesplenectomía	
	Diego Velasco Rodríguez	103

12.	Enfermedad infecciosa en talasemia dependiente de transfusión	
	Nuria González Álvarez	110
13.	Fertilidad masculina y femenina. Embarazo en talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión	
	Ágeles Montañés Gracia, Valle Recasens Flores	119
14.	Tratamiento transfusional: manejo de la anemia	
	María Concepción Tenorio Núñez	129
15.	Sobrecarga de hierro y quelación	
	Valle Recasens Flores, Ángeles Montañés Gracia, Silvia de la Iglesia Íñigo	135
16.	Presente y futuro del tratamiento farmacológico de la talasemia dependiente de transfusión y la talasemia no dependiente de transfusión. Selección de pacientes para ensayos clínicos	
	Eduardo José Salido Fierrez, María Sánchez Villalobos, Silvia de la Iglesia Íñigo	145
17.	Trasplante de progenitores hematopoyéticos	
	Salvador Payán Pernía	157
18.	Terapia génica en talasemia dependiente de trasfusiones	
	Marta Morado Arias, Ana Villegas Martínez	167

19. Cuidados especiales: nutrición, cuidados dentales, soporte psicológico, calidad de vida Laura Lo Riso	174
20. Transición de pediatría y pubertad a adultos David Beneitez Pastor	181
21. Talasemia β <i>minor</i> o heterocigota (o rasgo β -talasémico) María del Pilar Ricard Andrés	187
22. Asesoramiento genético en talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión Paloma Roperio Gradilla	199
23. Hoja de información a pacientes y hoja de información para médicos de Atención Primaria Maite Moreno Gamiz	203
24. Resumen de recomendaciones de monitorización Montserrat López Rubio	210
Glosario	227

Definición y clasificación de la talasemia dependiente de transfusión y la talasemia no dependiente de transfusión. Epidemiología

Ana Villegas Martínez

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Definición

Las talasemias constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades congénitas caracterizadas por la disminución o ausencia de síntesis de una o más de las cadenas de globina que conforman la hemoglobina (Hb)⁽¹⁾.

La cadena afectada se sintetiza en menor cuantía y generalmente su estructura suele ser normal, a diferencia de las hemoglobinopatías estructurales, en las cuales la alteración es cualitativa, debida a la sustitución de uno o más aminoácidos, en la cadena de globina⁽²⁾.

Clasificación

Existen 6 tipos de cadenas de globina diferentes: alfa (α), beta (β), gamma (γ), delta (δ), épsilon (ϵ) y zeta (ζ), codificadas por los respectivos genes organizados en bloques multigénicos (*cluster*). El *cluster* α se localiza en el brazo corto del cromosoma 16 y comprende los genes embrionarios ζ (*HBZ*) y α (*HBA1*, *HBA2*); el *cluster* β se encuentra localizado en la porción distal del brazo corto del cromosoma 11 e incluye los genes embrionario ϵ (*HBE1*), γ (*HBG2*, *HBG1*), δ (*HBD*) y β (*HBB*)⁽³⁾.

Durante el desarrollo ontogénico (semanas 3 a 10 de gestación) se expresan principalmente las hemoglobinas Gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$), Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$), Portland 1 ($\zeta_2\gamma_2$) y Portland 2 ($\zeta_2\beta_2$).

Durante el periodo prenatal, la Hb predominante es la Hb F ($\alpha_2\gamma_2$), mientras que en la vida adulta la hemoglobina mayoritaria es la Hb A (α_2, β_2), que sustituye progresivamente a la Hb F, en la vida posnatal.

Desde el punto de vista genético, las talasemias se clasifican según la cadena afectada en talasemia alfa (α), beta (β), delta beta ($\delta\beta$), épsilon gamma delta beta ($\epsilon\gamma\delta\beta$), gamma delta beta ($\gamma\delta\beta$), delta (δ) o gamma (γ)⁽²⁾ (Tabla 1).

Además, algunas hemoglobinopatías estructurales también pueden presentar una disminución en la síntesis de cadenas de globina y expresar el fenotipo talasémico con microcitosis e hipocromía⁽²⁾.

La Hb normal del adulto (Hb A) es un tetrámero formado por 2 cadenas α y 2 β , de ahí que las talasemias más frecuentes sean las de tipo α o β . Las mutaciones responsables se clasifican como β^0 o α^0 cuando el

Tabla 1. Tipos de talasemia

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

alelo mutado no produce la cadena correspondiente y como β^+ o α^+ cuando la síntesis está reducida, pero no ausente⁽³⁾.

Desde el punto de vista clínico, las β -talasemias se dividen en:

- **Talasemia mayor**, la forma más grave, que requiere transfusiones regulares a lo largo de toda la vida del paciente.
- **Talasemia intermedia**, de menor gravedad, pero con manifestaciones clínicas evidentes.
- **Talasemia menor o rasgo talasémico**, correspondiente a portadores heterocigotos asintomáticos con microcitosis e hipocromía.
- **Talasemia β silente**, con una reducción mínima de la síntesis de cadena β , asintomáticos y sin microcitosis ni hipocromía⁽²⁾.

En los últimos años hay tendencia a simplificar la clasificación y se ha adoptado una clasificación más funcional, basada en la gravedad clínica y en la dependencia transfusional^(1,2,4):

- **Talasemias dependientes de transfusiones (TDT)**: los pacientes requieren transfusiones

periódicas para mantener niveles adecuados de Hb.

- **Talasemias no dependientes de transfusiones (TNDT):** los pacientes no precisan transfusiones regulares o las reciben solo de forma ocasional o incluso nunca han sido transfundidos.

Según la Thalassaemia International Federation (TIF), se consideran TDT aquellos pacientes que reciben ≥ 6 unidades de concentrado de hematíes en un periodo de 6 meses (con ≤ 6 semanas libres de transfusión) o transfusiones regulares durante 1-3 años⁽⁴⁾.

Es necesario señalar que esta clasificación es dinámica y puede darse la transición de un tipo a otro. Algunos pacientes con TNDT pueden evolucionar a TDT, por ejemplo, para prevenir complicaciones del crecimiento en el niño o posteriormente en la edad adulta. Asimismo, los avances terapéuticos podrían reducir las necesidades transfusionales en pacientes con TDT e incluso lograr la independencia transfusional.

Epidemiología

Las talasemias constituyen un importante problema de salud pública. La β -talasemia presenta mayor prevalencia en los países de la cuenca mediterránea y Oriente Medio, extendiéndose en una franja hacia la India y el Sudeste Asiático, así como en ciertas regiones del norte de África o en el África subsahariana.

Las mayores frecuencias de portadores heterocigotos se observan en las Maldivas (18%), Chipre (14%),

Cerdeña (10,3%) y el Sudeste Asiático (3-5%)⁽⁴⁾. En España, estudios del Grupo de Estudio de Hemoglobinopatías y Talasemias (GEHBTA) estiman una incidencia entre 0,1 y 2%. La elevada prevalencia en regiones endémicas se relaciona con la protección heterocigótica frente a la malaria por *Plasmodium falciparum*.

Sin embargo, los datos epidemiológicos siguen siendo limitados, por lo que la TIF recomienda establecer registros nacionales e internacionales robustos para una mejor vigilancia global⁽⁴⁾.

Los flujos migratorios han contribuido a la expansión de estas patologías hacia zonas previamente no endémicas, como el norte de Europa, Australia y América del Norte.

Bibliografía

1. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemias. N Engl J Med. 2021;384(8):727-43. PMID: 33626255.
2. Ropero Gradilla P, González Fernández FA. Talasemia. En: Arrizabalaga B, González FA, Remacha AF (coords.). Eritropatología. 2.ª edición. Barcelona: SEHH, Ambos Marketing Services; 2024.
3. Thein SL. The molecular basis of β -thalassemia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(5):a011700. PMID: 23637309.
4. Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Capellini MD, Musallam KM (eds.). Guidelines for the management of transfusion-dependent β -thalassaemia (TDT). 5th edition. Thalassaemia International Federation; 2025.

Base genética de la beta-talasemia (talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión)

Paloma Roperio Gradilla
Fernando Ataúlfo González Fernández

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción

La beta-talasemia se hereda de forma autosómica recesiva y la combinación genotípica de los alelos mutados determina la gravedad clínica, expresada en los fenotipos TDT (talasemia dependiente de transfusión) o TNDT (talasemia no dependiente de transfusión)¹⁾.

Estructura y organización del gen β -globínico

El gen *HBB* está situado en el cromosoma 11p15.4, dentro del cluster β -globínico, compuesto por los ge-

nes *HBE1*, *HBG2*, *HBG1*, *HBD* y *HBB*, ordenados según su expresión temporal: 5' - ϵ -G γ -A γ - δ - β -3'⁽²⁾.

Cada gen consta de 3 exones y 2 intrones, y su expresión está regulada por una región de control del locus (LCR) situada aguas arriba, que contiene potentes potenciadores eritroides (HS1-HS5)⁽²⁾.

Las mutaciones responsables de la beta-talasemia alteran alguno de los niveles del proceso de expresión génica⁽²⁾:

- Transcripción (promotor, elementos reguladores).
- Procesamiento del ARNm (mutaciones de *splicing* o inserciones/deleciones).
- Traducción (mutaciones *nonsense* o del codón de inicio).

Tipos moleculares de mutaciones en el gen *HBB*

Según su efecto sobre la síntesis de β -globina, las mutaciones se clasifican en^(2,3):

1. Mutaciones β^0 (ausencia completa de síntesis de β -globina): producen la pérdida total del ARNm funcional o de la traducción. Ejemplos:
 - Mutaciones de cambio de sentido o *nonsense* (CD 39 CAG>TAG [Gln>Stop]).
 - Deleciones o inserciones (*indel*) de pares de bases (-C en el codón 5).
 - Mutaciones en el promotor (-28 A>G; -87 C>G) que impiden la unión del complejo transcripcional.
 - Defectos de empalme (*splicing*) como IVS-I-1 (G>A) o IVS-II-654 (C>T), que generan ARNm aberrante no funcional.

2. Mutaciones β^+ (reducción parcial de la síntesis): permiten cierta producción de β -globina normal.

Ejemplos:

- Mutaciones en sitios de consenso de *splicing*, como IVS-I-110 (G>A) o IVS-I-6 (T>C).
- Alteraciones en la región 5' UTR o en la señal de poliadenilación 3' UTR, que reducen la estabilidad del ARNm (c. *110C>T)
- Mutaciones en el codón de inicio (ATG→ATA) o en regiones reguladoras distales.

En la actualidad se han descrito más de 400 mutaciones en el gen HBB, registradas en bases de datos internacionales como HbVar (<https://globin.bx.psu.edu/hbvar/>), IthaGenes (<https://ithanet.eu/db/ithagenes>), LOVD y ClinVar, que muestran una elevada diversidad según el origen geográfico y la historia poblacional⁽³⁾.

La mayoría son sustituciones puntuales o microdeleciones localizadas en regiones conservadas del gen o de sus secuencias reguladoras.

Correlación genotipo-fenotipo

El fenotipo clínico de la beta-talasemia depende de la combinación alélica (β^0/β^0 , β^0/β^+ , β^+/β^+) y de factores genéticos modificadores que modulan la cantidad de cadenas globínicas o la producción de hemoglobina fetal (Hb F)^(1,2,4,5).

1. **Factores primarios.** La combinación alélica define el nivel basal de síntesis de β -globina. Definidos por el tipo de mutación en *HBB*⁽²⁾:

- β^0/β^0 : ausencia total de β -globina → fenotipo TDT.

- β^0/β^+ o β^+/β^+ : síntesis parcial $\rightarrow$ fenotipo variable, desde TNDT hasta TDT.
2. **Factores secundarios** (moduladores de Hb F). Polimorfismos que aumentan la expresión de genes γ -globínicos y atenúan la gravedad clínica al elevar la proporción de Hb F, compensando parcialmente la falta de β -globina:
- *BCL11A* (2p16.1): mutaciones intrónicas que reducen su función represora^(4,5).
 - *HBS1L-MYB* (6q23.3): haplotipos asociados con mayor Hb F^(4,5).
 - *XmnI* -158 (C>T) HBG2: polimorfismo promotor clásico que incrementa la transcripción γ ⁽⁴⁾.
- Estos moduladores explican la amplia variabilidad fenotípica entre pacientes con genotipos idénticos.
3. **Efectos terciarios**: interacción entre *loci* β y α . La coheredabilidad de alteraciones en el *cluster* α -globínico (*HBA1*, *HBA2*) modifica el equilibrio de cadenas globínicas⁽²⁾.
- Deleciones de los genes alfa (α^- o α^0 -talasemia): reducen la cantidad de cadenas α libres, mejorando la eritropoyesis.
 - Triplicación o cuadruplicación de genes alfa ($\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$; $\alpha\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$): aumentan la síntesis de cadenas α , agravando el desequilibrio α/β . Este exceso puede transformar una forma genotípicamente TNDT en una TDT intermedia, dependiendo del número de copias adicionales heredadas.

Estas interacciones entre *loci* se conocen como efectos epistáticos y son responsables de parte

de la heterogeneidad clínica observada^(2,4).

4. **Otros modificadores emergentes.** Estudios genómicos recientes han identificado variantes en *KLF1*, *HBBP1* y regiones intergénicas del *cluster* β que influyen en la regulación transcripcional y la persistencia de Hb F. Aunque su relevancia clínica se sigue evaluando, estos hallazgos refuerzan el concepto de que la beta-talasemia es una enfermedad genéticamente polimodulada^(2,5).

Distribución geográfica de las mutaciones

El espectro mutacional de la beta-talasemia presenta una gran variabilidad entre regiones, reflejo de la diversidad poblacional, los movimientos migratorios históricos y la presión selectiva ejercida por la malaria⁽²⁾.

La ventaja heterocigótica conferida a los portadores de talasemia menor –una resistencia parcial a la infección por *Plasmodium falciparum*– ha favorecido la conservación y expansión de mutaciones específicas en áreas endémicas⁽¹⁾.

El espectro mutacional de la beta-talasemia varía según la región geográfica, reflejando la presión selectiva de la malaria y la historia genética de las poblaciones (**Tabla 1**).

Tabla 1. Distribución geográfica de mutaciones frecuentes del gen *HBB*

Región	Mutaciones predominantes	Tipo funcional
Mediterráneo occidental (España, Italia, Grecia)	IVS-I-110 (G>A), Cd39 (C>T), IVS-I-1 (G>A)	β^+/β^0
Oriente Medio	IVS-II-1 (G>A), IVS-I-5 (G>C)	β^0/β^+
África del Norte	IVS-I-6 (T>C), IVS-II-745 (C>G)	β^+
Asia del Sur (India, Pakistán)	CD41/42 (-TTCT), IVS-I-5 (G>C)	β^0
Sudeste Asiático	CD41/42 (-TTCT), CD26 (G>A, HbE)	β^0/β^E

Conclusiones

- La base genética de la beta-talasemia se sustenta en la amplia diversidad de mutaciones del gen *HBB* y en la interacción con otros *loci* moduladores de la síntesis globínica⁽¹⁻⁵⁾.
- El conocimiento de estas interacciones –especialmente la co-herencia de delecciones o triplicaciones alfa– es esencial para interpretar el fenotipo hematológico y comprender la amplia variabilidad entre pacientes.
- Los avances en biología molecular y el uso de bases de datos internacionales permiten caracterizar con precisión la arquitectura genética de

la enfermedad y establecer correlaciones genotipo-fenotipo sólidas^(2,3).

Bibliografía

1. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(2):193-211. PMID: 29458726.
2. Tesio N, Bauer DE. Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023;37(2):273-99. PMID: 36907603.
3. Giardine BM, Joly P, Pissard S, Wajcman H, K Chui DH, Hardison RC, Patrinos GP. Clinically relevant updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D1192-D1196. PMID: 33125055.
4. Thein SL. Genetic modifiers of beta-thalassemia. *Hematologica.* 2005;90(5):649-60. PMID: 15921380.
5. Khandros E, Blobel GA. Elevating fetal hemoglobin: recently discovered regulators and mechanisms. *Blood.* 2024;144(8):845-52. PMID: 38728575.

Fisiopatología. Eritropoyesis ineficaz y su efecto en el metabolismo del hierro. Diferencias fisiopatogénicas entre talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión

Silvia de la Iglesia Íñigo

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.
Las Palmas de Gran Canaria

Fisiopatología

La eritropoyesis representa un proceso altamente regulado que abarca la proliferación, la diferenciación y la maduración de las células eritroides, con el objetivo de mantener un recambio adecuado de los eritrocitos senescentes e incluso aumentar su producción considerablemente en situaciones de estrés hipóxico⁽¹⁾.

Se puede distinguir una fase temprana, que comprende progenitores eritroides, el proeritroblasto y el eritroblasto basófilo, donde predomina la proliferación; y una fase tardía posterior, donde predomina la maduración. La eritropoyetina (EPO) es el principal regulador de la fase temprana, disminuyendo el tiempo total de maduración de la serie eritroide y promoviendo la liberación de los reticulocitos inmaduros⁽²⁾. Además de la EPO, existen múltiples factores de transcripción involucrados en la eritropoyesis, que se resumen en la **Tabla 1**.

La eritroferrona (ERFE), secretada por los eritroblastos en respuesta a la EPO, actúa como el principal regulador de la hepcidina, comunicando la demanda de hierro de la médula ósea al hígado y consiguiendo la homeostasis férrica. De esta forma, el aumento de ERFE inducido por la EPO suprime la síntesis de hepcidina, favoreciendo la movilización del hierro necesario para la síntesis de la hemoglobina⁽¹⁾.

Eritropoyesis ineficaz y su efecto en el metabolismo del hierro

La maduración eritroide puede alterarse en anemias congénitas, como los síndromes talasémicos y trastornos adquiridos como los síndromes mielodisplásicos y la anemia inflamatoria. Estas condiciones se caracterizan por una eritropoyesis ineficaz (EI), definida por una proliferación y una apoptosis aumentadas con escasa diferenciación de los precursores eritroides. La anemia resultante provoca hipoxia tisular, con retraso del crecimiento en el niño y repercusiones sis-

Tabla 1. Principales reguladores de la eritropoyesis (I)

Categoría	Factores/ Genes/ Proteínas	Funciones principales
Factores de crecimiento para células multipotentes y progenitores eritropoyéticos tempranos	SCF, G-CSF, IL-3, GATA-2, TGF- β	Estimulan la proliferación y el mantenimiento de progenitores tempranos; GATA-2 regula las etapas iniciales y es inhibido por GATA-1
Factores eritropoyéticos tardíos	EPO, TGF- β , GDF11, activina A, GATA-1	Promueven la maduración y la diferenciación terminal. EPO actúa con GATA-1 para inducir la supervivencia celular (BCL-x)
Factores transcripcionales esenciales	GATA-1, STAT5A, STAT5B	GATA-1 regula la diferenciación y la activación de genes de globina; STAT5A/B median señales antiapoptóticas inducidas por EPO
Cofactores e interacciones de GATA-1	CBP, FOG (<i>friend of GATA</i>), PU.1, EPO, BCL-x, LCR (<i>locus control region</i>)	CBP y FOG potencian la acción de GATA-1; GATA-1/PU.1 dirigen la diferenciación mieloide o eritroide; GATA-1 y EPO activan BCL-x para prevenir la apoptosis
Factores importantes para la supervivencia eritropoyética	MCL-1, BCL-x, HSP70	MCL-1 y BCL-x promueven la supervivencia de eritroblastos; HSP70 protege a GATA-1 de la degradación por caspasas y facilita la enucleación

témicas en el adulto. La expansión eritroide descontrolada puede originar hepatoesplenomegalia, deformidades óseas y focos de eritropoyesis extramedular, cuya sintomatología dependerá de su localización.

Tabla 1. Principales reguladores de la eritropoyesis (II)

Categoría	Factores/ Genes/Proteínas	Funciones principales
Reguladores negativos de la eritropoyesis	Inhibina, TGF- β , BID, FasL/FasR, caspasa-8, SMAD2/3, FOXO3A, caspasa-3	Inducen apoptosis o bloquean la diferenciación cuando hay exceso de eritrocitos o condiciones de estrés oxidativo; Fas/FasL activan caspasas que escinden GATA-1
Mecanismos homeostáticos y de estrés	Fas/FasL, EPO/STAT5, FOXO3A, caspasa-3, HSP70	Controlan la homeostasis eritropoyética; EPO/STAT5 inhiben la vía apoptótica Fas/FasL en hipoxia; HSP70 evita el bloqueo de la eritropoyesis durante estrés
Factores de eritropoyesis de estrés y regulación del hierro	GDF15, BMP4, proteínas Hedgehog, eritroferrona (ERFE), PGDF-BB	GDF15, BMP4 y Hedgehog estimulan la expansión de progenitores en la eritropoyesis de estrés. ERFE, inducida por la vía EPO/JAK2/STAT5, inhibe la hepcidina y aumenta la captación y la liberación de hierro. PGDF-BB puede suprimir la hepcidina en hipoxia mediante mecanismos independientes de EPO

Modificado de Valent P, et al.⁽²⁾

La hemólisis prematura de eritrocitos con una composición lipídica alterada puede dar lugar a un estado de hipercoagulabilidad, favorece la trombosis y el consumo de óxido nítrico, contribuyendo al desarrollo de hipertensión pulmonar. El grado de EI parece relacionarse con la cantidad de receptor soluble de la transferrina 1 en el suero de los pacientes con talasemia^(1,3,4).

Dado que la eritropoyesis y el metabolismo de hierro están correlacionados, el incremento de la masa eritroide conlleva una mayor secreción de ERFE, que suprime de manera crónica la síntesis de hepcidina con aumento de la absorción del hierro. Este aumento hace que la capacidad de fijación de hierro de la transferrina se vea superada y el exceso de hierro se deposita en órganos y tejidos con el posterior daño orgánico (fibrosis hepática, cirrosis, insuficiencia hepática, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, hipogonadismo, hipotiroidismo y otras deficiencias hormonales). Además, el depósito de hierro en la médula ósea puede afectar aún más la eritropoyesis⁽⁴⁾.

Diferencias fisiopatogénicas entre talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión

El elemento fisiopatogénico central en las talasemias es el desequilibrio en la síntesis de cadenas globínicas, más acentuado en los fenotipos graves, lo que determina una EI. El exceso de cadenas no emparejadas origina hemicromos que precipitan en los precursores eritroides, generando radicales libres de oxígeno. Además, en las β -talasemias, las cadenas α libres se unen a HSP70, dejando al factor GATA-1 vulnerable frente a la acción de caspasas activadas por el estrés oxidativo.

Esta cascada induce apoptosis de los progenitores eritroides, principalmente en el estadio de eritroblasto policromatófilo, mientras que los reticulocitos

supervivientes pueden también sufrir muerte celular antes de alcanzar la madurez eritrocitaria⁽¹⁾.

La talasemia no dependiente de transfusión (TNDT) se caracteriza por una elevada EI, con todas sus consecuencias clínicas, al igual que hipertensión pulmonar, predisposición a la trombosis y sobrecarga férrica endógena. En cambio, en la talasemia dependiente de transfusión (TDT), la eritropoyesis del paciente está parcialmente inhibida por las transfusiones seriadas que, además de corregir la anemia parcialmente, mejoran el resto de las complicaciones de la EI. En estos casos, la sobrecarga de hierro está causada fundamentalmente por el aporte transfusional, existiendo un mayor riesgo de hemosiderosis^(1,4).

Bibliografía

1. Gómez-Álvarez M. Eritropoyesis en hemoglobinopatías y talasemias. *Sangre*. 2025;44. Disponible en: https://www.revistasangre.com/frame_esp.php?id=100.
2. Valent P, Büsche G, Theurl I, Uras IZ, Germing U, Stauder R, et al. Normal and pathological erythropoiesis in adults: from gene regulation to targeted treatment concepts. *Haematologica*. 2018;103(10):1593-603. PMID: 30076180.
3. Longo F, Piolatto A, Ferrero GB, Piga A. Ineffective Erythropoiesis in β -Thalassaemia: Key Steps and Therapeutic Options by Drugs. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):7229. PMID: 34281283.
4. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A (eds.). 2021 Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent Thalassaemia. 4th edition. Version 2.0. Thalassaemia International Federation; 2021.

Generalidades clínicas de las talasemias

María de la O Abío Calvete

Hospital General Universitario de Toledo

En la β -talasemia existe una síntesis disminuida o ausente de cadenas de β globina que provoca un desequilibrio con exceso de cadenas α . Este exceso intracelular desencadena estrés oxidativo, daño de la membrana eritrocitaria, eritropoyesis ineficaz (EI) y hemólisis crónica. Dichos mecanismos fisiopatológicos constituyen la base común de los diferentes fenotipos de la enfermedad⁽¹⁾ (véase el capítulo 3).

No obstante, la expresión clínica de la β -talasemia es heterogénea y se encuentra modulada por los defectos genéticos subyacentes, factores modificadores y el grado de dependencia transfusional. Desde el punto de vista clínico, observamos desde formas paucisintomáticas hasta cuadros graves con requerimientos transfusionales regulares. Clásicamente, se han descrito 3 fenotipos: β -talasemia menor, intermedia y mayor, aunque en la actualidad esta clasificación se ha reemplazado por un enfoque

más funcional basado en las necesidades transfusionales, distinguiéndose entre β -talasemia dependiente de transfusión (TDT) y no dependiente de transfusión (TNDT). Se trata de una clasificación dinámica, ya que los pacientes pueden cambiar de categoría a lo largo de la evolución de la enfermedad, reflejando mejor la carga clínica y el impacto sistémico de esta. Ambos grupos van a diferir tanto en su expresión clínica como en el perfil de comorbilidades asociadas^(2,3) (**Tabla 1**).

La **TDT** se caracteriza por una anemia grave de inicio muy precoz, habitualmente antes de los 2 años de vida, con concentraciones de hemoglobina (Hb) inferiores a 70 g/L. Las complicaciones a medio y largo plazo derivan tanto de la anemia y la hemólisis crónica como de la sobrecarga férrica secundaria a las transfusiones periódicas, necesarias para frenar la EI y permitir un adecuado crecimiento y desarrollo en los niños.

En la primera infancia, los síntomas están relacionados con la gravedad de la anemia, incluyendo palidez cutánea, ictericia, irritabilidad, retraso del crecimiento, así como aparición de colelitiasis secundaria a la hemólisis crónica. En ausencia de terapia transfusional, los pacientes pueden desarrollar insuficiencia cardíaca con una elevada tasa de mortalidad.

Debido a la EI y la proliferación celular de la médula ósea, los niños presentan deformidades óseas, como aumento del maxilar superior y de la prominencia frontal, pero también osteopenia y osteoporosis que pueden provocar fracturas óseas. Además, se desarrolla esplenomegalia y hepatomegalia progresivas, reflejo de una hematopoyesis extramedular en estos órganos, pudiendo aparecer también masas

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la beta-talasemia

Característica	TNDT	TDT
Clinica general	Diagnóstico en infancia o edad adulta No interfiere o leve-moderado en la vida diaria No ictericia Afectación esquelética/crecimiento: de normal a afectación leve Esplenomegalia: desde normal a moderada	Diagnóstico < 2 años Interfiere gravemente en la vida diaria Ictericia Afectación esquelética/crecimiento: de normal a moderada Esplenomegalia grave
Necesidad transfusional	-	+ ++ +++
Genotipo	$\beta/\beta^{\text{silente}}$ β/β^+ , β/β^0 , β/β^E	$\beta^{\text{T=}}/\beta$ con multiplicación genes α , $\beta^{\text{silente}}/\beta^{\text{silente}}$, $\beta^{\text{silente}}/\beta^+$, $\beta^{\text{silente}}/\beta^0$, β^+ , β^+/ β^+ , β^E/β^+ , β^E/β^0 , Combinación de $\beta^{\text{Tal}}/\beta^{\text{Tal}}$ con otra combinación de $\beta^{\text{T=}}/\beta^{\text{T=}}$ con α talasemia o aumento de producción de hemoglobina fetal
Afectación clínica	Leve	Grave
Afectación hematológica	No anemia o anemia leve Microcitosis e hipocromia Reticulocitosis (< 10%) Eritroblastos: -/+	Anemia grave Microcitosis e hipocromia Reticulocitosis (> 10%) Eritroblastos: ++

Modificada de: Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: how will we manage this old disease with new therapies? Lancet. 2022;399(10343):907-22. PMID: 29455932
 α : alfa; β : beta; Tal: talasemia; TDT: talasemia dependiente de transfusión; TNDT: talasemia no dependiente de transfusión
 Los símbolos -/+ ++/+++ reflejan el incremento de la necesidad transfusional

de eritropoyesis extramedular a nivel paravertebral, que requieren un diagnóstico diferencial con los tumores neurogénicos.

Conforme los pacientes alcanzan la adolescencia puede mantenerse una baja talla más acusada que en la niñez y retraso puberal. La sobrecarga férrica, consecuencia de las transfusiones crónicas, produce endocrinopatías como hipogonadismo, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, insuficiencia adrenal, diabetes, etc. En ausencia de un tratamiento quelante eficaz, el acúmulo progresivo de hierro en el hígado, el corazón y las glándulas endocrinas provoca una elevada morbilidad, incluyendo miocardiopatías, arritmias, fibrosis y cirrosis hepática, así como las endocrinopatías previamente descritas también en el paciente adulto. Este grupo de TDT incluye a la mayoría de los pacientes previamente clasificados como β -talasemia mayor y algunos casos de β -talasemia intermedia^(1,4).

La **TNDT** presenta un grado de anemia variable, con valores de Hb habitualmente comprendidos entre 70 y 100 g/L, lo que explica que no requiera transfusiones regulares para la supervivencia. En la primera infancia, pueden existir síntomas inespecíficos como palidez y cansancio. La sintomatología se inicia durante la infancia tardía o la adolescencia, existiendo casos diagnosticados en la edad adulta. Este comportamiento clínico menos evidente puede conllevar un retraso en el diagnóstico y en la instauración de medidas terapéuticas preventivas.

La presencia de anemia crónica y El persistente son las principales causas de la morbimortalidad en este grupo de pacientes. La expansión eritroide sostenida

inhibe la hepcidina y se produce un aumento en la absorción intestinal de hierro, que da lugar a sobrecarga férrica sin que existan transfusiones significativas⁽¹⁾. Como consecuencia, los pacientes con TNDT pueden presentar complicaciones hepáticas y endocrinas similares a las observadas en la TDT, siendo la sobrecarga de hierro en la edad adulta un factor determinante de la morbilidad. Además, son frecuentes la esplenomegalia masiva con hiperesplenismo, la expansión medular progresiva con deformidades óseas y las complicaciones derivadas de la hipoxia crónica, como la hipertensión pulmonar, la intolerancia al ejercicio y el retraso del crecimiento. También se ha descrito un estado protrombótico con mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos, aparición de úlceras en las extremidades inferiores y colelitiasis, especialmente en pacientes esplenectomizados^(1,2,4).

Por todo ello, la TNDT no debe considerarse una forma leve o benigna de la enfermedad. A pesar de una menor dependencia transfusional inicial, estos pacientes pueden experimentar un empeoramiento clínico evidente, con deterioro de la calidad de vida y una elevada morbimortalidad, aumentando con el tiempo sus necesidades transfusionales. En este grupo se incluyen fundamentalmente formas de β -talasemia intermedia y otras variantes genéticas de menor gravedad⁽¹⁻³⁾.

En conclusión, aunque la TDT y la TNDT comparten su fisiopatología, difieren en cuanto a gravedad clínica, edad de inicio, requerimientos transfusionales y perfil de complicaciones. El reconocimiento precoz de estas diferencias es fundamental para optimizar

el seguimiento clínico y personalizar las acciones terapéuticas, dado que ambas entidades deben abordarse como enfermedades sistémicas crónicas con un importante impacto en la calidad y la expectativa de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. Ropero Gradilla P, González Fernández FA. Talasemias. En: González FA, López Rubio M, Morado Arias M, Ricard Andrés MP, Villegas Martínez A (eds.). Eritropatología. 2.^a ed. Barcelona: Ambos Marketing; 2024.
2. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemias. N Engl J Med. 2021;384(8):727-43. doi: 10.1056/NEJMr-a2021838. PMID: 33626255.
3. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? Blood Rev. 2018;32(4):300-11. PMID: 29455932.
4. Thalassaemia International Federation (TIF). Guidelines for the Management of Transfusion Dependent and Non-Transfusion Dependent Thalassaemia. 4th ed. Nicosia: TIF; 2025.

Diagnóstico de la talasemia dependiente de transfusión y la talasemia no dependiente de transfusión: clínico, citológico, hematimétrico y pruebas complementarias. Algoritmo

Paloma Ropero Gradilla¹, Fernando Ataúlfo González Fernández¹, Marta Morado Arias²

¹ Hospital Clínico San Carlos. Madrid

² Directora médica de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Introducción

La presentación clínica, los hallazgos hematimétricos y los estudios complementarios permiten establecer el diagnóstico diferencial con otras microcitosis hereditarias y definir el fenotipo funcional del paciente. El diagnóstico preciso requiere integrar datos clínicos, analíticos, citológicos, electroforéticos y moleculares, siguiendo un flujo escalonado que evita procedimientos innecesarios y favorece la correcta clasificación

talasemia dependiente de transfusión (TDT)/talasemia no dependiente de transfusión (TNDT)⁽¹⁻³⁾.

Evaluación clínica

La aproximación diagnóstica de la beta talasemia se inicia con la valoración de la sintomatología y los antecedentes personales y familiares^(1,2). La combinación de microcitosis marcada y clínica compatible permite orientar el estudio hacia la diferenciación entre TDT y TNDT⁽⁴⁾.

Manifestaciones clínicas relevantes

- Síntomas de anemia: fatiga, intolerancia al esfuerzo, palidez.
- Ictericia y signos de hemólisis crónica.
- Hepatoesplenomegalia:
 - Leve/moderada en TNDT.
 - Con progresión rápida en TDT.
- Retraso del crecimiento y deformidades óseas en formas no tratadas o de diagnóstico tardío (más típico de TDT)⁽¹⁾.

La historia clínica debe incluir la procedencia geográfica, los antecedentes familiares, la historia transfusional y los episodios de descompensación clínica⁽¹⁻³⁾.

Evaluación hematimétrica

El hemograma es el punto de partida para el diagnóstico diferencial y para la identificación de posibles fenotipos talasémicos⁽¹⁾.

Parámetros orientadores:

- Volumen corpuscular medio (VCM) muy bajo ($< 70\text{--}75$ fL) con hemoglobina (Hb) corpuscular media (HCM) disminuida.
- Recuento eritrocitario (*red blood cells* –RBC–) alto o normal pese a la anemia.
- Amplitud de distribución eritrocitaria (RBC *distribution width* –RDW–) normal o discretamente elevada, a diferencia de la ferropenia.
- Reticulocitos: normales o ligeramente elevados; más aumentados en formas intermedias/hemolíticas⁽³⁾.

La relación $\text{VCM/RBC} < 13$ es un indicador útil que orienta hacia la talasemia frente a la anemia ferropénica⁽¹⁾.

Estudio citológico

El frotis de sangre periférica aporta información morfológica complementaria, particularmente útil antes de realizar estudios instrumentales^(1,2).

Hallazgos característicos:

- Microcitosis con hipocromía marcada.
- Anisopoiquilocitosis variable según la gravedad.
- Células diana, eliptocitos y punteado basófilo.
- Fragmentación variable y policromatofilia ocasional.

En TDT, la diseritropoyesis suele ser más marcada, mientras que en TNDT el patrón puede ser menos llamativo, pero igualmente orientador⁽³⁾.

Pruebas complementarias

Bioquímica férrica y diagnóstico diferencial

La evaluación del metabolismo del hierro es imprescindible para excluir anemia ferropénica, que constituye la causa más frecuente de microcitosis⁽¹⁾.

En talasemia, la ferritina y la saturación de la transferrina suelen ser normales o elevadas especialmente en TDT por sobrecarga secundaria⁽²⁾.

Si existe ferropenia coexistente, debe corregirse antes de interpretar las fracciones de hemoglobina⁽¹⁻³⁾.

Electroforesis capilar y/o cromatografía líquida de alta resolución

La separación de hemoglobinas es una herramienta clave en el diagnóstico^(1,2):

- Hb A₂ ≥ 3,5-4% → altamente sugestiva de beta-talasemia heterocigota.
- Hb F elevada → frecuente en TNDT y característica en TDT.
- Ausencia o reducción profunda de Hb A → fenotipos graves (TDT) o dobles heterocigotos complejos^(3,4).

Debe interpretarse siempre en ausencia de ferropenia, ya que esta puede disminuir artificialmente la Hb A₂.

Estudios moleculares

Representan el estándar de confirmación diagnóstica^(2,3).

Objetivos del estudio molecular:

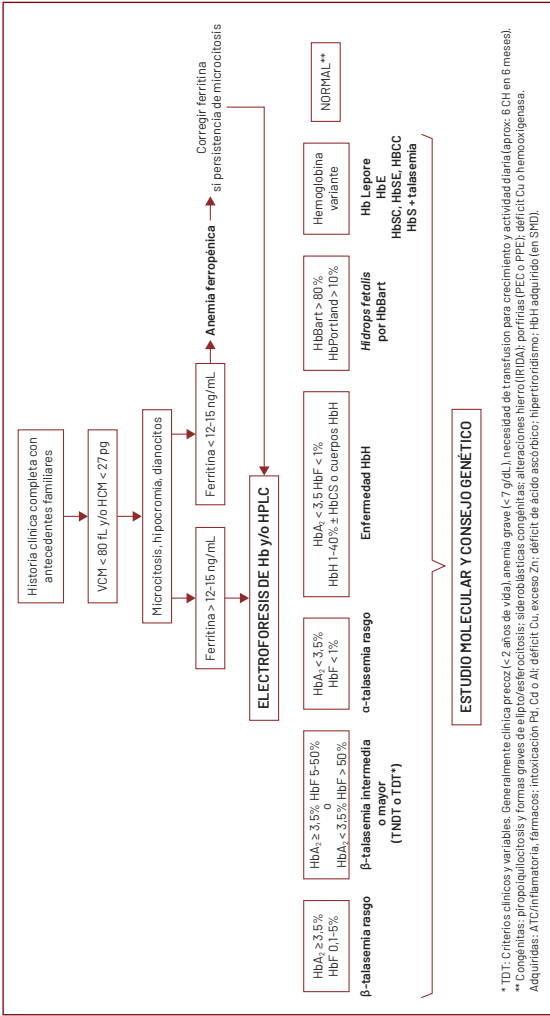
- Identificar mutaciones β^0 y β^+ .
- Determinar la combinación alélica para clasificar el fenotipo (β^0/β^0 , β^0/β^+ , β^+/β^+).
- Detectar alteraciones en el *cluster* α -globínico (deleciones/triplicaciones): estas modifican significativamente la gravedad clínica y pueden transformar un fenotipo TNDT en uno TDT⁽³⁾.
- Permitir la orientación pronóstica y la planificación del asesoramiento genético⁽⁴⁾.

El estudio molecular está especialmente indicado en casos con electroforesis no concluyente, sospecha de talasemia intermedia/TNDT con fenotipo discordante o necesidad de diagnóstico prenatal o estudios familiares^(1,4).

Criterios fenotípicos para la clasificación talasemia dependiente de transfusión vs. no dependiente de transfusión

Talasemia dependiente de transfusión

- Anemia grave diagnosticada en la infancia temprana.
- Requerimiento transfusional regular según determina la Thalassaemia International Federation (TIF) (cada 2-5 semanas).
- Crecimiento alterado sin terapia transfusional.
- Hb basal típicamente $< 7-8$ g/dL^(1,2).



* TDT: Criterios clínicos y variables. Generalmente clínica precoz (< 2 años de vida), anemia grave (< 7 g/dL), necesidad de transfusión para crecimiento y actividad diaria (aprox: 6 CH en 6 meses).
** Congénitas: piroplasmiasis y formas graves de leptospirosis; sideroblastosis congénita; alteraciones hierro (IRIDA); porfirias (PEC o PPE); déficit Cu o hemo oxigenasa.
Adquiridas: ATC/inflamatoria, fármacos; intoxicación Pd, Cd o Al; déficit de ácido ascórbico; hipertiroidismo; HbH adquirido (en SMD).

Figura 1. Algoritmo.
Hb: hemoglobina; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; TNDT: talasemia no dependiente de transfusión.

Talasemia no dependiente de transfusión

- Anemia moderada y clínicamente tolerada.
- No requiere transfusión regular.
- Transfusiones ocasionales ante alguna de las circunstancias siguientes⁽⁴⁾:
 - Infecciones graves.
 - Embarazo.
 - Intervenciones quirúrgicas.
 - Aplasia medular transitoria.
- Hb basal entre 7 y 10 g/dL.

La clasificación final integra clínica, hemograma, electroforesis, genética y necesidad real de transfusión^(3,4).

Algoritmo (Figura 1)

Bibliografía

1. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(2):193-211. PMID: 29458726.
2. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet.* 2018;391(10116):155-67. PMID: 28774421.
3. Tesio N, Bauer DE. Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023;37(2):273-99. PMID: 36907603.
4. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:11. PMID: 20492708.

Enfermedad cardiovascular en talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión

María Leonor Senent Peris

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Introducción

En los últimos años la supervivencia de los pacientes con talasemia ha mejorado debido a nuevas modalidades de diagnóstico de la sobrecarga férrica y al desarrollo de los quelantes del hierro; sin embargo, las complicaciones cardíacas, como miocardiopatía, arritmias e hipertensión pulmonar, son una causa de morbilidad y mortalidad importante y suponen hasta el 71% de las muertes en pacientes con talasemia dependiente de transfusión (TDT) que no reciben tratamiento⁽¹⁾.

Complicaciones cardiovasculares en talasemia dependiente de transfusión

En los pacientes dependientes de transfusión, las anomalías cardiovasculares son el resultado de una interacción entre las complicaciones de la anemia crónica junto al exceso de hierro tisular y los cambios en la coagulación en el contexto de las endocrinopatías, incluida la diabetes⁽²⁾.

Complicaciones asociadas a la anemia crónica

La calidad de vida de los pacientes con TDT ha mejorado sustancialmente con las recomendaciones de mantener un nivel de hemoglobina (Hb) previa a la transfusión de $\geq 9,0$ - $9,5$ g/dL. La anemia crónica que presentan los pacientes con β -talasemia, incluso aquellos pacientes transfundidos, tiene importantes consecuencias cardiovasculares agudas y a largo plazo. Esta anemia crónica causa un aumento compensatorio en el gasto cardiaco para mantener el aporte de oxígeno tisular y está asociada con una vasodilatación, por lo que no es infrecuente que la presión arterial sea más baja en pacientes talasémicos sanos que en individuos no talasémicos.

Complicaciones cardiovasculares

- La **miocardiopatía** por sobrecarga de hierro es la principal causa de morbilidad y mortalidad. El hierro depositado en las células miocárdicas produce un daño celular que ocasiona alteración en

la contracción muscular que puede llevar a una insuficiencia cardíaca. Los pacientes pueden tener una sobrecarga significativa de hierro durante largos periodos, incluso años, sin efectos importantes en la función cardíaca; sin embargo, puede ocurrir una descompensación rápida precipitada por infección u otros factores metabólicos. El riesgo de descompensación aumenta con el grado de carga de hierro, por ello es importante el control mediante la resonancia magnética (RM) T2* que nos permita una intensificación del tratamiento antes de que se desarrolle la insuficiencia cardíaca.

- Las **arritmias** son comunes en los pacientes con sobrecarga férrica, con una frecuencia creciente a medida que envejecen, donde la fibrilación auricular (FA) es el problema clínico más común encontrado. Cuando la sobrecarga de hierro es grave, se pueden encontrar todas las formas de arritmia: supraventriculares (FA, *flutter*), ventriculares, que pueden ser muy graves, o bloqueos auriculoventriculares.

La FA paroxística es frecuente en pacientes mayores, con una prevalencia de hasta el 40% en pacientes con β -talasemia mayores de 40 años.

La FA en un grupo de edad más joven suele ser una manifestación de una sobrecarga significativa de hierro y en esos pacientes puede precipitar la descompensación cardíaca aguda; el tratamiento está dirigido a la cardioversión urgente y al tratamiento quelante con deferoxamina (DFO) parenteral apoyada por deferiprona

(DFP) oral en la etapa subaguda. Aunque parece haber una relación entre la FA y la sobrecarga férrica cardíaca medida por RM T2*, no es una relación tan fuerte o predecible como lo es para la T2* y el desarrollo de la insuficiencia cardíaca.

La taquicardia ventricular suele ser una manifestación de deterioro ventricular grave por sobrecarga de hierro y requiere el ingreso inmediato en el hospital para el tratamiento quelante intensivo y la probable implantación de marcapasos.

- La **hipertensión pulmonar** (HTP) es poco común en pacientes con TDT y se encuentra con más frecuencia en pacientes con TNDT, especialmente en adultos esplenectomizados. La HTP puede desencadenarse por la combinación de varios factores, como son: la enfermedad del ventrículo izquierdo, la enfermedad pulmonar, la enfermedad vascular arterial pulmonar (hipertensión arterial pulmonar) (véase el capítulo 7).
- **Otras complicaciones menos frecuentes:**
 - **Pericarditis**, poco frecuente.
 - **Tromboembolismo pulmonar.**

El estado de hipercoagulabilidad que existe en los pacientes con β -talasemia los predispone a la trombosis arterial y venosa, este riesgo es mayor en pacientes con TNDT que en los pacientes con TDT. Los factores predisponentes incluyen: el potencial trombogénico de los hematíes hemolizados, la activación plaquetaria y la trombocitosis, el daño endotelial mediado por hierro y la coagulopatía; todos estos factores están incrementados en adultos esplenectomizados⁽²⁾.

Evaluación diagnóstica de las complicaciones cardiovasculares

La alta prevalencia de las complicaciones cardíacas en los pacientes con talasemia justifica la importancia de efectuar un diagnóstico precoz de las complicaciones y la aplicación de un tratamiento efectivo.

Todos los pacientes con TDT deben someterse a evaluaciones anuales, incluyendo: examen físico, radiografía de tórax, ecocardiografía cardíaca y electrocardiograma (ECG) en reposo. La frecuencia de estas evaluaciones se puede ajustar en función de los factores de riesgo individuales, con seguimientos más frecuentes en los pacientes con afecciones cardíacas subyacentes⁽¹⁾.

- La **RM cardíaca, que utiliza técnicas T2***, es la piedra angular en la evaluación de los depósitos de hierro miocárdico y los cambios estructurales del corazón. La medición miocárdica T2* proporciona un indicador cuantitativo de la sobrecarga de hierro miocárdica necesaria para dirigir las intervenciones terapéuticas destinadas a prevenir o tratar la disfunción ventricular. Los valores miocárdicos normales de T2* se definen como superiores a 20 ms. Los valores entre 10 y 20 ms indican una carga de hierro de leve a moderada, lo que justifica un control estrecho y posibles ajustes terapéuticos. La sobrecarga grave de hierro se indica por valores T2* de 10 ms o menos; los valores inferiores a 10 ms están asociados con un aumento 160 veces del riesgo de insuficiencia cardíaca en los siguientes 12 meses⁽²⁾.

- **Biomarcadores sanguíneos.** Se han identificado biomarcadores asociados a los procesos de anemia hemolítica crónica, sobrecarga de hierro y eritropoyesis ineficaz que subyacen en los pacientes con talasemia; estos biomarcadores nos ayudan en el diagnóstico temprano, la estratificación de riesgos y el seguimiento de la enfermedad⁽¹⁾. La ferritina sérica es el marcador más utilizado para conocer las reservas totales de hierro del cuerpo; sin embargo, es posible que no refleje con precisión la carga de hierro miocárdica. Los niveles elevados de ferritina por encima de 2.500 µg/L indican un mayor riesgo de complicaciones cardíacas y justifican un seguimiento más estrecho; sin embargo, los niveles bajos de ferritina no necesariamente indican un riesgo reducido de insuficiencia cardíaca.

Tratamiento

Para los pacientes con TDT con sobrecarga de hierro mantenida, el tratamiento quelante del hierro es esencial para un manejo óptimo. Las complicaciones cardíacas se pueden prevenir significativamente mediante los quelantes del hierro como deferasirox (DFX), DFP y DFO, para mantener los valores de RM cardíaca T2* por encima de 20 ms. Incluso un deterioro leve de la función ventricular justifica una quelación con hierro intensificada. La terapia de combinación con DFP oral y DFO parenteral ha demostrado ser eficaz para eliminar los depósitos cardíacos de hierro.

Una estrategia fundamental para prevenir complicaciones cardíacas relacionadas con el hierro implica mantener un valor de RM cardíaca T2* superior a 20 ms y un nivel de Hb previa a la transfusión de aproximadamente 10 g/dL⁽¹⁾.

Complicaciones cardiovasculares en talasemia no dependiente de transfusión

En los pacientes con TNDT, las complicaciones cardiovasculares derivan de la hemólisis crónica por eritropoyesis ineficaz, la anemia persistente y el estado de hipercoagulabilidad.

En este grupo de pacientes el control del nivel de Hb es fundamental para evitar las complicaciones secundarias de la anemia crónica y de la eritropoyesis ineficaz. Los pacientes con un nivel de Hb ≤ 10 g/dL tienen el mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por anemia crónica y eritropoyesis ineficaz subyacente y, por lo tanto, pueden ser los candidatos para intentar aumentar dichos niveles de Hb y prevenir futuras complicaciones clínicas graves y a menudo irreversibles, como la HTP^(3,4).

Trombosis venosa

Los eventos tromboticos venosos son más frecuentes en los pacientes con TNDT que en los pacientes con TDT. Los principales factores de riesgo para eventos tromboticos son: la esplenectomía, la edad > 35 años, la sobrecarga de hierro (nivel de ferritina sérica ≥ 1.000 ng/mL) y un nivel de hemoglobina < 9 g/dL.

Enfermedad cerebrovascular

Se ha descrito una alta prevalencia de isquemia cerebral silente (> 60%), especialmente en pacientes adultos esplenectomizados (sobre todo con trombocitosis), que consiste en lesiones pequeñas (< 5 mm) y múltiples en los lóbulos frontal y parietal. 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.

Bibliografía

1. Taneera J, Huwajjah HS, Qannita R, Alalami A, Dib A, Al-Hajji A, et al. The Association between β -Thalassemia Major (β -TM) and Cardiac Complications: Recent Insights. *Curr Cardiol Rev*. 2025. PMID: 40785179.
2. Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM (eds.). Guidelines for the management of transfusion-dependent beta-thalassaemia (TDT). 5th edition. Thalassaemia International Federation; 2025.
3. Taher TH, Musallam KM, Cappellini MD (eds.). Guidelines for the management of non-transfusion-dependent beta thalassemia. 3rd edition. Thalassaemia International Federation; 2023.
4. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A, Pollina SA, Karimi M, El-Beshlawy A, et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent β -thalassemia. *Haematologica*. 2021;106(9):2489-92. PMID: 33882642.

Hipertensión pulmonar en pacientes con talasemia

María Argüello Marina

Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción

La hipertensión pulmonar (HTP) es una complicación asociada con mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con talasemia, tanto dependiente (TDT) como no dependiente de transfusión (TNDT).

- **Prevalencia:** en torno a un 2% (medido por cateterismo), siendo más frecuente en TNDT. Los pacientes con TNDT muestran una prevalencia 5 veces mayor de HTP que los pacientes con TDT (4,8 frente a 1,1%), siendo la principal causa de muerte. La etiología de la HTP en la TNDT es multifactorial e implica una compleja interacción entre las plaquetas, el sistema de coagulación, eritrocitos y células endoteliales, junto con mediadores inflamatorios y vasculares⁽¹⁾.
- **Factores de riesgo:** pacientes de edad avanzada, esplenectomizados, con transfusión irregular,

quelación insuficiente, trombocitosis $\geq 500 \times 10^6/L$, aumento de la activación plaquetaria, porcentaje de eritroblastos en sangre ($\geq 300 \times 10^6/L$), antecedentes de trombosis y otros marcadores de hipercoagulabilidad que facilitan el desarrollo de la HTP^(1,2).

Fisiopatología

- Hemólisis crónica: libera hemoglobina (Hb) y arginasa, que consumen óxido nítrico y provocan vasoconstricción.
- Sobrecarga férrica (SF): el depósito de hierro en el miocardio y los vasos pulmonares produce rigidez vascular, fibrosis y disfunción ventricular izquierda, que pueden elevar las presiones pulmonares.
- Estados protrombóticos: la activación plaquetaria, la presencia de micropartículas eritrocitarias y la exposición crónica de fosfatidilserina favorece la aparición de microtrombos pulmonares, especialmente en pacientes esplenectomizados^(3,4).

Manifestaciones clínicas

- Disnea de esfuerzo progresiva (síntoma cardinal).
- Palpitaciones, dolor torácico atípico o malestar torácico.
- Los signos típicos incluyen soplo tricuspídeo y signos de insuficiencia cardíaca derecha.

Diagnóstico

- Despistaje inicial: **ecocardiografía Doppler** (se debe realizar anualmente si existen factores de riesgo).
 - Permite estimar la presión sistólica de arteria pulmonar (*systolic pulmonary artery pressure* –sPAP–) a partir de la velocidad de regurgitación tricuspídea (*tricuspid regurgitation velocity* –TRV–). Así, la interpretación se realizaría de la siguiente manera:
 - TRV > 2,5 m/s y asintomático: hipertensión pulmonar “posible”.
 - TRV > 2,5 m/s y sintomático o con otros criterios ecocardiográficos que sugieran hipertensión pulmonar: hipertensión pulmonar “probable”.
 - TRV > 3,2 m/s: hipertensión pulmonar “probable”.
 - Limitaciones: alta tasa de falsos positivos⁽²⁾.
- Confirmación diagnóstica: **cateterismo cardiaco derecho** (*gold standard*, confirmatorio).
 - Mide la presión media de la arteria pulmonar (*mean pulmonary arterial pressure* –mPAP–) (diagnóstico si mPAP $\geq$ 25 mmHg).
- Otros estudios:
 - Biomarcadores (BNP/NT-proBNP): pueden reflejar sobrecarga ventricular derecha.
 - Prueba de caminata de 6 minutos: evalúa la capacidad funcional.
 - Resonancia magnética cardiaca: útil para valorar función ventricular y la sobrecarga férrica miocárdica, que puede coexistir con la HTP⁽²⁾.

Manejo

Control de los factores precipitantes y de la enfermedad de base⁽²⁾

Las estrategias para disminuir la incidencia de HTP radican en el control de la eritropoyesis ineficaz, la anemia hemolítica crónica, la hipercoagulabilidad y la sobrecarga de hierro; se ha demostrado que la administración de terapia transfusional se asocia con tasas de hipertensión pulmonar más bajas.

- Optimizar transfusiones para disminuir la eritropoyesis endógena y la hemólisis crónica (clave en TNDT). El objetivo será mantener una cifra de Hb pretransfusión de 9-10 g/dL.
- Optimizar la quelación de hierro y el manejo de la SF.
- Identificar y corregir comorbilidades que agravan la HTP: trastornos procoagulantes, enfermedad pulmonar y apnea del sueño, enfermedad cardíaca izquierda, tromboembolismo crónico.

Tratamiento específico⁽²⁻⁵⁾

- Hidroxiurea: estudios observacionales en series pequeñas. Incrementa la Hb F, reduciendo la hemólisis y la exposición de fosfatidilserina. Inicio a 10-20 mg/kg/día por vía oral (v.o.) y ajuste posterior según la respuesta.
- Sildenafil: estudiado en casos aislados y series pequeñas. Aumenta el GMPc, mejora la vasodilatación pulmonar y disminuye la resistencia vascular periférica. Dosis: 20 mg/8 h v.o. de manera indefinida. Revaluación a los 3-6 meses.

- **Bosentán:** evidencia limitada a casos aislados. Bloquea los receptores de endotelina-1, favoreciendo la vasodilatación. Se administra v.o. 62,5 mg/12 h durante 4 semanas, seguido de 125 mg cada 12 h de manera indefinida.
- **Prostanoides** (por ejemplo, epoprostenol, iloprost): evidencia solamente en casos aislados de TDT/TNDT. Incrementa el AMPc, mejora la vasodilatación. Reservado para casos refractarios, graves, en centros especializados. En algunos casos aislados se ha descrito respuesta a iloprost inhalado.

Tratamientos complementarios/en estudio⁽²⁾

- **L-carnitina** (pediatría, evidencia limitada): un único estudio de 20 pacientes con TDT, con resultados medidos por ecografía sin confirmación por cateterismo. Mecanismo antioxidante, mejora el metabolismo energético cardíaco. La dosis usada fue de 50-100 mg/kg/día v.o. durante 3-6 meses.
- **Anticoagulación:** solo si tromboembolismo venoso documentado, fibrilación auricular o HTP tromboembólica crónica, no como profilaxis rutinaria.

Seguimiento

- **Ecocardiografía Doppler** cada 6-12 meses. Objetivo terapéutico: $\downarrow \geq 25\%$ del TRV/sPAP estimado.
- **Cateterismo cardíaco derecho:** confirmar el diagnóstico antes de administrar terapia espe-

cífica y repetir a los 3-6 meses si se inicia tratamiento.

- Biomarcadores (BNP/NT-proBNP) y prueba de caminata de 6 minutos para el seguimiento funcional.

Bibliografía

1. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A, Pollina SA, Karimi M, El-Beshlawy A, et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent β -thalassemia. *Haematologica*. 2021;106(9):2489-92. PMID: 33882642.
2. Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of β -thalassemia in adults. *Blood*. 2018;132(17):1781-91. PMID: 30206117.
3. Fraidenburg DR, Machado RF. Pulmonary hypertension associated with thalassemia syndromes. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1368(1):127-39. PMID: 27008311.
4. Karyofyllis P, Demerouti E, Tsetika EG, Apostolopoulou S, Tsiapras P, Iakovou I, Tsiapras D. Haemolytic Anaemia-Related Pulmonary Hypertension. *Life (Basel)*. 2024;14(7):876. PMID: 39063629.
5. Kahnoji M, Bitaraf S, Soltani N, Esmaeili-Nadimi H. The Prevalence of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Beta Thalassemia Major. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2024;40(1):74-7. PMID: 38312173.

Enfermedad hepática en talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión

Miriam Vara Pampliega

Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia

Introducción

En los pacientes con talasemia, el hígado es uno de los principales órganos afectados por diversos factores adversos que provocan lesiones celulares, con consecuencias graves que comienzan con fibrosis y conducen a cirrosis, siendo cada vez más frecuente la progresión final a carcinoma hepatocelular (CHC)⁽¹⁾.

Los factores causantes de la lesión hepática en la talasemia, ya sea dependiente de transfusiones o no, son: la **sobrecarga de hierro** (SF); las **infecciones virales**, principalmente los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC); la obstrucción biliar y colecistitis, especialmente en aquellos pacientes que rara vez reciben transfusiones o que no las reciben en abso-

luto; la trombosis de la vena porta y la hipertensión portal; los medicamentos; y la esteatosis hepática no alcohólica.

Sobrecarga férrica hepática

La SF en el hígado es el principal factor causante de la enfermedad hepática en la talasemia y está causada principalmente por las transfusiones regulares y/o la eritropoyesis ineficaz.

En estados de SF, el hierro no unido a la transferrina (*non-transferrin bound iron* –NTBI–) se acumula en los hepatocitos provocando un estrés oxidativo grave con una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species* –ROS–) que generan una inflamación hepática grave y la sustitución del tejido sano por fibrosis (**Figura 1**).

Monitorizar y diagnosticar la SF es de vital importancia para poder controlar el daño hepático en los pacientes talasémicos. Las pruebas que valorar son⁽²⁾:

- La **ferritina sérica (FS)** es el marcador más utilizado en el diagnóstico y el seguimiento de la carga total de hierro en el organismo. Los valores de FS superiores a 2.000 ng/mL se asocian con una SF en el hígado. Sin embargo, la medición de la SF tiene una baja especificidad y debe interpretarse con precaución, ya que también puede estar elevada en caso de inflamación concomitante. Además, los pacientes con TNDT pueden presentar valores de concentración de hierro en el hígado (*liver iron concentration* –LIC–) elevados con niveles de ferritina relativamente más bajos

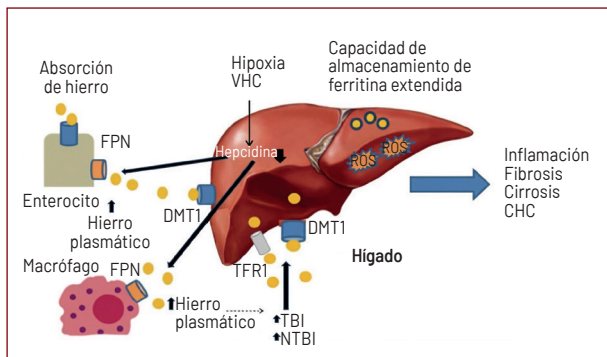


Figura 1. Fisiopatología de la enfermedad hepática provocada por la sobrecarga férrica. CHC: carcinoma hepatocelular; DMT1: transportador de metales divalentes 1; FPN: ferroportina; ROS: especies reactivas de oxígeno; TBI: hierro unido a transferrina; NTBI: hierro no unido a la transferrina; VHC: virus de la hepatitis C. Adaptada de: Farmakis D, et al.⁽²⁾

debido a que la eritropoyesis ineficaz conduce a niveles inapropiadamente bajos de hepcidina, aumentando tanto la absorción intestinal de hierro como la liberación de hierro reciclado del sistema reticuloendotelial, agotando así el hierro de los macrófagos y presentándose el hierro tóxico en la circulación (NTBI)⁽³⁾.

- El **índice de saturación de transferrina (IST)** proporciona información sobre la cantidad de hierro biológicamente disponible. Cuando supera el 75%, es un indicador de la presencia de NTBI.
- La **resonancia magnética (RM)**, utilizando la LIC, medida en mg de hierro/g de peso seco, se considera el método de elección para monitorizar la carga de hierro en pacientes con talasemia. Se

debe realizar una evaluación periódica de la LIC en todos los pacientes con el fin de monitorizar la eficacia del tratamiento quelante. Los valores de LIC superiores a 7 y 15 mg/g de peso seco se asocian con una SF moderada y grave, respectivamente; mientras que una LIC > 16 mg/g de peso seco se asocia con un mayor riesgo de fibrosis hepática.

- La **elastografía transitoria** se ha utilizado para la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes talasémicos con SF hepática.
- La **biopsia hepática** permite cuantificar el hierro y realizar un examen histológico. Es una prueba invasiva, por lo que se prefiere la combinación de medición de FS con la RM como método diagnóstico y de seguimiento de la SF hepática.

Los 3 quelantes del hierro actuales, la deferoxamina (DFO), la deferiprona (DFP) y el deferasirox (DFX), reducen eficazmente la LIC, mientras que el DFX también puede tener un efecto positivo sobre la fibrosis hepática (véase el capítulo 15).

Diagnóstico de enfermedad hepática

Junto con la SF, las infecciones virales por VHC y VHB son las principales causas de enfermedad hepática en pacientes con talasemia, por lo que se recomienda hacer un *screening* de ambos virus en todos los pacientes talasémicos⁽¹⁾. Las complicaciones a largo plazo como cirrosis o hepatocarcinoma son más comunes en TDT que en TNDT⁽³⁾.

Pruebas que realizar:

- **Exploración física:** valoración de hepatomegalia asociada a otros signos de disfunción hepática como ictericia, coluria, sangrados, edemas, prurito.
- **Niveles de transaminasas en suero:** valorando la elevación $\times 2-3$ veces el límite alto de la normalidad durante un periodo superior a 6 meses como sospecha de enfermedad hepática.
- Valoración de **otras alteraciones analíticas:**
 - Coagulopatía, leucopenia y trombopenia como marcadores de hipertensión portal e hiperesplenismo.
 - Ratio entre AST/GOT y plaquetas (*aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index* –APRI–), útil para estimar el grado de fibrosis hepática (cicatrización del hígado) y la probabilidad de cirrosis.
 - Índice Fib-4 (edad, GOT, GPT, plaquetas) para evaluar el grado de fibrosis hepática en pacientes con enfermedad hepática crónica.
 - El despistaje de infección por VHB y VHC se recomienda en todos los pacientes talasémicos.
 - Niveles de alfa-fetoproteína en suero cada 6 meses en caso de cirrosis o si hay sospecha de hepatocarcinoma.
- Pruebas de imagen:
 - Ecografía: se recomienda realizar de manera bianual en todos los pacientes talasémicos⁽¹⁾.
 - Elastografía transitoria: evaluación de fibrosis hepática.
- Biopsia hepática: se utiliza para cuantificar el grado de fibrosis e identificar otros tipos de lesiones como depósito graso, lesiones inflamatorias o hepatocarcinoma.

Hepatitis viral

Infección por el virus de la hepatitis C

La infección crónica por el VHC en combinación con la hepatotoxicidad por carga de hierro sigue siendo un factor de riesgo importante para la aceleración de la fibrosis hepática en pacientes con talasemia. La prevalencia de la infección por el VHC entre los pacientes con talasemia muestra una gran variación en los datos publicados, oscilando entre el 19 y el 75%, dependiendo de la región.

El control adecuado de los donantes de sangre y el acceso a tratamientos antivirales son obligatorios para minimizar este riesgo.

Todos los pacientes talasémicos y, sobre todo, los que recibieron transfusiones antes de 1991, deben someterse a pruebas de detección de la infección por el VHC. Estas son: detección en sangre de anticuerpos anti-VHC, análisis de VHC-ARN mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en caso de anti-VHC positivo y realizar el genotipo VHC.

El panorama del tratamiento del VHC ha cambiado drásticamente en los últimos años con la introducción de los agentes antivirales de acción directa, que producen tasas superiores al 95% de respuesta virológica sostenida, lo que equivale a una curación completa. La indicación del tratamiento del VHC en la población talasémica es similar a la de la población general. La duración del tratamiento varía entre 8 y 12 semanas, sin que en muchos casos sea necesaria la administración conjunta de ribavirina. Cabe señalar que, antes de iniciar el tratamiento, deben comprobarse las

interacciones farmacológicas entre los medicamentos concomitantes y los antivirales. La administración conjunta de agentes antivirales con tratamiento quelante no está contraindicada, aunque se debe tener especial precaución con ciertos fármacos antiarrítmicos que comparten vías metabólicas comunes con los antivirales, ya que la administración conjunta puede afectar a los niveles del fármaco⁽²⁾.

Infección por el virus de la hepatitis B

Según un registro italiano, se ha descrito la presencia de infección crónica por el VHB en el 5% de los pacientes con talasemia; esta tasa podría ser mayor en países donde los donantes de sangre no son evaluados adecuadamente. El despistaje del VHB en donantes de sangre y la inmunización de la población han reducido considerablemente la incidencia de infecciones por VHB.

El diagnóstico se establece por la presencia detectable del antígeno de superficie del VHB (HbsAg) en suero durante más de 6 meses. Los niveles de ADN del VHB en suero detectados por PCR, la presencia del antígeno e del VHB (HBeAg), el estadio de fibrosis y los niveles de transaminasas orientan la decisión sobre el tratamiento^(1,2).

Los fármacos actualmente aprobados para el tratamiento de la infección crónica por el VHB incluyen interferones pegilados y análogos de nucleósidos/nucleótidos orales, pero debería valorarse evitar los interferones debido a su efecto mielosupresor. La negativización de HbsAg es poco frecuente⁽¹⁾.

La prevención es obligatoria y se recomienda encarecidamente la vacunación contra el VHB en los pacientes talasémicos. Se ha demostrado que la inmunización de los niños talasémicos contra el VHB es eficaz y no presenta problemas de tolerancia⁽²⁾.

Infección por el virus de la hepatitis E

Las tasas de infección por el virus de la hepatitis E (VHE) han aumentado últimamente. A pesar de que la vía predominante de transmisión del VHE es el consumo de alimentos contaminados, se estima que 1 de cada 5.000 donaciones de sangre podría estar contaminada. Dado que la infección aguda por el VHE puede tener complicaciones graves en pacientes con enfermedad hepática preexistente, se deben realizar pruebas de anticuerpos IgM anti-VHE y evaluaciones de la carga viral del VHE en casos de hepatitis aguda o brotes inexplicables de enfermedad hepática crónica en pacientes talasémicos⁽²⁾.

En casos graves, las pautas de tratamiento incluyen ribavirina e interferón (IFN), aunque se necesita más investigación.

Carcinoma hepatocelular

La incidencia del CHC en pacientes con talasemia ha aumentado últimamente debido a la prolongación de la supervivencia lograda gracias a las eficaces terapias de quelación del hierro y a la disminución de las complicaciones cardíacas. La coexistencia de factores de riesgo específicos, como la SF y la

infección por el VHC o el VHB, contribuye al desarrollo del CHC.

El cribado de los pacientes con talasemia para detectar el CHC tiene un papel fundamental en su manejo clínico. Se debe realizar una ecografía abdominal cada 6 meses en pacientes cirróticos. La aparición temprana del CHC y la observación de casos de CHC incluso en pacientes no cirróticos indican que el cribado semestral debería extenderse no solo a los pacientes cirróticos, sino también a todos los pacientes con altos factores de riesgo, como infección por el VHC y/o el VHB, TNDT con LIC ≥ 5 mg Fe/g de peso seco, TDT con LIC ≥ 7 mg Fe/g de peso seco o FS ≥ 1.000 ng/mL. La RM anual para evaluar la LIC también contribuye a la prevención precoz del CHC mediante un estricto control y tratamiento de la SF.

Las estrategias de tratamiento son las que se utilizan en la población general según el estadio del CHC y la gravedad de la enfermedad hepática, es decir, resección quirúrgica, quimioembolización transarterial, ablación por radiofrecuencia percutánea e inyección de etanol. El trasplante de hígado para el tratamiento del CHC en pacientes talasémicos sigue siendo controvertido⁽²⁾.

Se han descrito varios casos de CHC en pacientes con TNDT en ausencia de hepatitis viral o cirrosis, pero con índices de SF considerablemente elevados. Otros factores adicionales, como la obesidad o el consumo de alcohol, también pueden aumentar la esteatosis y el estrés oxidativo, lo que acelera la absorción de hierro por el hígado y aumenta el riesgo de fibrosis hepática, cirrosis y cáncer en pacientes

con TNDT. En una pequeña serie de casos del Líbano, las enfermedades hepáticas, incluido el CHC, fueron responsables de alrededor del 10% de las causas de muerte en pacientes con TNDT. En una cohorte global más reciente de 2.033 pacientes con TNDT, las enfermedades hepáticas, incluidas los CHC, fueron la segunda causa de muerte en esta población de pacientes, con un riesgo menor en los pacientes que recibían terapia de quelación del hierro⁽⁴⁾.

Bibliografía

1. Farmakis D, Porter J, Taher A, Domenica Cappellini M, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *Hemasphere*. 2022;6(8):e732. PMID: 35928543.
2. Farmakis D, Angastiniotis M, Eleftheriou A. A short guide for the management of transfusion-dependent thalassaemia. 2.^a ed. Nicosia (Chipre): Thalassaemia International Federation; 2022.
3. Betts M, Flight PA, Paramore LC, Tian L, Milenković D, Sheth S. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent β -Thalassemia. *Clin Ther*. 2020;42(2):322-37.e2. PMID: 31882227.
4. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia. 3rd ed. Nicosia (Chipre): Thalassaemia International Federation; 2023.

CAPÍTULO 9

Sistema endocrino en talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión: diabetes, hipogonadismo, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo

Cristina Fonte Feal. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

Crecimiento y alteraciones óseas

María Menor Gómez. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción

La fisiopatología de las complicaciones endocrinas tiene 3 mecanismos principales: **sobrecarga de hierro (SF)**, **anemia crónica** y **expansión medular**. La SF y el aumento de absorción intestinal lleva al depósito

de hierro en las glándulas endocrinas, causando daño celular por estrés oxidativo y apoptosis. La anemia crónica y la hipoxia tisular alteran la secreción de hormonas. La expansión medular por eritropoyesis ineficaz (EI) afecta a la arquitectura ósea y a la función endocrina, especialmente en pacientes con control subóptimo de la anemia.

Los pacientes con talasemia dependiente de transfusión (TDT) presentan una alta prevalencia de **retraso puberal e hipogonadismo**, con menor riesgo en talasemia no dependiente de transfusión (TNDDT). **La osteopenia, la insuficiencia suprarrenal y la disfunción reproductiva** se reportan principalmente en TDT; **el hipotiroidismo, la diabetes y el hipoparatiroidismo** pueden presentarse en ambas. La prevalencia global en TDT puede superar el 40%. El riesgo de desarrollar una nueva endocrinopatía cada 5 años es del 10%, incluso en pacientes sin datos de sobrecarga, debido al daño temprano que produce el hierro.

Se recomienda el inicio de la monitorización antes de los 10 años en pacientes con TDT y a partir de los 11 años en TNDDT⁽¹⁻³⁾.

Talasemia dependiente de transfusión

Trastornos del metabolismo de la glucosa. Diabetes mellitus (DM)

Se encuentran entre las alteraciones endocrinas más frecuentes, por el depósito de hierro en el páncreas, la disfunción de las células β y la resistencia a la insulina. Los factores de riesgo son la SF preexistente, la disfunción hepática, el índice de masa corporal (IMC)

elevado y una historia familiar de DM. La monitorización se realiza mediante la glucemia en sangre en ayunas (la forma más sencilla y efectiva) y la sobrecarga oral de glucosa en pacientes con glucemia elevada (o si SF + factores de riesgo de diabetes).

La evaluación del modelo de homeostasis para la resistencia a la insulina (*homeostasis model assessment of insulin resistance* –HOMA-IR–: glucemia en ayunas en mmol/L $\times$ insulina en ayunas en mU/L, dividida por 22,5) es un marcador precoz de la resistencia a la insulina, aunque presenta limitaciones por la falta de estandarización y de estudios que demuestren su valor predictivo; debido a que es posible obtener este índice de forma relativamente sencilla y proporciona un dato relevante, sí se recomienda su utilización.

Para completar el diagnóstico, se recomienda obtener la concentración de péptido-C en plasma, para identificar a pacientes en la fase de insuficiencia/agotamiento de la secreción de insulina pancreática (péptido-C bajo/indetectable).

Los criterios diagnósticos para DM son los mismos que para la población general: glucemia sérica > 200 mg/dL con síntomas típicos (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) o en una única determinación al azar; glucemia sérica en ayunas > 126 mg/dL, en 2 determinaciones; glucemia sérica > 200 mg/dL a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa. La HbA1c no es valorable en pacientes con hemoglobinopatías.

En cuanto al manejo, lo primero es mantener un estilo de vida saludable (dieta equilibrada, ejercicio regular, sueño de calidad, eliminar hábitos tóxicos). El tratamiento farmacológico debe ser individualizado:

metformina oral, de elección antes de la dependencia a la insulina (precisa controlar la B_{12}); insulina subcutánea basal/en bolos, cuando aparecen síntomas típicos (hiperglucemia persistente, pérdida de peso, péptido-C bajo). En pacientes seleccionados, se puede administrar insulina subcutánea continua y es posible combinar ambos tratamientos. Existen nuevos fármacos, como los agonistas del receptor GLP-1, que han demostrado su eficacia en pacientes no talasémicos, pero no se conoce su seguridad y eficacia en pacientes con hemoglobinopatías. En pacientes embarazadas, se recomienda un manejo similar al resto de las gestantes con DM. Hay que monitorizar las manifestaciones de micro- y macroangiopatía^(2,4).

Trastornos del desarrollo puberal.

Hipogonadismo

Se trata de la complicación endocrina más frecuente en pacientes pediátricos con TDT, predominando el hipogonadismo hipogonadotrópico. La prevalencia varía según la edad, el genotipo de talasemia y el manejo de la SF, con cifras históricas cercanas al 40-45% en adolescentes y adultos, aunque en cohortes pediátricas recientes de países con recursos y manejo óptimo, se aproximan al 7%. Se recomienda iniciar el cribado antes de los 10 años y repetir cada 6 meses, con la medición del volumen testicular, el índice de crecimiento y el estadio de Tanner, hasta completar el desarrollo puberal.

El diagnóstico de trastorno del desarrollo puberal se realiza: en varones, en ausencia de signos de desarrollo

puberal (volumen testicular < 4 mL) tras los 14 años o en falta de progresión puberal en un periodo de 6-12 meses tras el inicio puberal espontáneo. En mujeres, en ausencia de telarquia tras los 13 años, en falta de progresión puberal en un periodo de 6-12 meses tras el inicio puberal espontáneo, en ausencia de menarquia 4 años tras la telarquia o en ausencia de menarquia a los 16 años. Si se detecta un trastorno del desarrollo puberal, se debe solicitar: tiroxina libre (FT4), hormona estimulante de la tiroides (TSH), prolactina, iGF-1, hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH), edad ósea; testosterona (en varones) y 17-beta-estradiol y ecografía pélvica (en mujeres).

En cuanto al manejo, la terapia de inducción, en varones, consiste en enantato (propionato o cipionato) de testosterona en formulación depot, cada 4 semanas, con una dosis inicial de 50 mg, durante 3-6 meses, tras los 14 años y con 12 años de edad ósea. Considerar un segundo ciclo con un aumento de dosis (25-50 mg) si no hay respuesta. En mujeres, consiste en dosis bajas de 17-beta-estradiol, preferiblemente de administración transdérmica, tras los 13 años y con edad ósea de 11 años.

El diagnóstico del retraso puberal constitucional en varones y mujeres es compatible con niveles bajos de LH, FSH y esteroides sexuales, con recuperación de la progresión puberal tras uno o dos ciclos de inducción con dosis bajas de hormonas; la ausencia de progresión puberal espontánea tras inducción diagnóstica el hipogonadismo hipogonadotrofo. Se recomienda realizar además una resonancia magnética (RM) de la pituitaria.

En mujeres adultas, hay que monitorizar los ciclos menstruales cada 6 meses. Hay oligomenorrea si presentan < 9 ciclos menstruales al año, amenorrea primaria si no hay menarquia a los 16 años y amenorrea secundaria si se produce ausencia de ciclo menstrual durante > 3 meses en mujeres con ciclos previos regulares o > 6 meses si los ciclos eran irregulares. Se debe completar el diagnóstico con FSH, LH, estradiol y ecografía pélvica; descartar hiperprolactinemia, hiperandrogenismo, hipotiroidismo y gestación. Hipogonadismo: oligomenorrea y estradiol bajo (en 2 determinaciones); hipogonadismo hipergonadotrópico/primario (enfermedad ovárica): estradiol bajo con gonadotropinas altas; hipogonadismo hipogonadotrópico (enfermedad hipotálamo-hipofisaria): estradiol bajo con gonadotropinas normales/bajas. Hay que realizar una densitometría ósea cada 1-2 años.

Es conveniente iniciar tratamiento hormonal sustitutivo en pacientes premenopáusicas, combinando estradiol (transdérmico) y un progestágeno cíclico (no necesario en histerectomizadas). Se debe tener en cuenta el riesgo trombótico, la tensión arterial (TA), la función hepática y renal, los lípidos y la glucemia; y realizar una exploración ginecológica anual que incluya una ecografía pélvica. Si se presenta hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina, realizar FT4 y TSH cada 3 meses tras el inicio de la terapia hormonal.

En los varones adultos, es necesario monitorizar los niveles de testosterona, FSH y LH anualmente. Hipogonadismo: síntomas asociados con niveles bajos de testosterona, confirmados en 2 determinaciones; hipogonadismo hipogonadotrope (enfermedad

hipotálamo-hipofisaria): testosterona sérica baja con niveles normales o bajos de gonadotropina; hipogonadismo hipergonadotropo/primario (enfermedad testicular): testosterona sérica baja con niveles altos de gonadotropinas. En hipogonadismo primario, se recomienda realizar ecografía testicular. Se debe iniciar el tratamiento hormonal sustitutivo con enantato de testosterona transdérmico a bajas dosis y ajustar según la respuesta clínica y hormonal. Antes de iniciar el tratamiento, es conveniente examinar la próstata y las mamas, valorar los factores de riesgo cardiovasculares (CV) y tromboembólicos, y realizar examen del semen (en edad fértil). Es necesario optimizar la prevención CV secundaria.

La terapia sustitutiva está contraindicada en los siguientes casos: deseo genésico en los siguientes 6-12 meses; nódulo/cáncer prostático; antígeno prostático específico (PSA) > 4 ng/mL o PSA > 3 ng/mL + alto riesgo de cáncer prostático; apnea del sueño grave no tratada; trastornos obstructivos del tracto urinario; descompensación cardíaca; carcinoma de mama; infarto cerebral/miocárdico reciente (< 6 meses).

Se debe realizar la medición de los niveles de testosterona cada 3 meses hasta alcanzar los valores normales; después, cada 6 meses. También monitorizar los síntomas CV y mantener los niveles de testosterona en un rango normal-medio, en pacientes con fallo cardíaco o enfermedad CV; monitorizar los niveles de PSA y el riesgo de cáncer prostático a partir de los 40 años. Remitir al urólogo si el PSA está elevado (> 4 ng/mL) o si es de > 3 con factores de alto riesgo de cáncer.

En hipogonadismo primario, tanto en varones como mujeres, se recomienda el seguimiento con cortisol y hormona adenocorticotropa (ACTH) a las 8:00 h; FT4, TSH e iGF-1, además de RM de la pituitaria. Se recomienda remitir a endocrinología y a las mujeres también a ginecología^(1,2).

Hipoparatiroidismo

La prevalencia es variable, entre 0,3 y 32%, según diferentes series, y suele manifestarse en la segunda década de la vida. Los factores de riesgo principales son la duración y la gravedad de la SF, la adherencia y la eficacia de la quelación, el antecedente de esplenectomía y de otras endocrinopatías (sugiere efecto acumulativo de la toxicidad del hierro sobre el sistema endocrino).

El hipoparatiroidismo crónico puede manifestarse con arritmias, síntomas neuromusculares como parestesias o debilidad, alteraciones neuropsiquiátricas y cognitivas; en otros casos, es asintomático. Para el diagnóstico, se debe determinar el calcio sérico (corregido por albúmina) y el fósforo sérico, una vez al año, a partir de los 10 años. Si se detecta hipocalcemia (calcio corregido < 8 mg/dL), se recomienda solicitar la determinación de hormona paratiroidea (PTH), magnesio sérico, creatinina, 25-hidroxi-vitamina D y calcio en orina de 24 h.

Los objetivos principales del tratamiento son mantener el calcio sérico en el rango bajo-normal, corregir la hipocalcemia aguda y crónica, la hiperfosfate-mia y la hipercalciuria, prevenir la hipercalcemia y las

calcificaciones renales, y controlar síntomas agudos. Para manejar los síntomas agudos (parestesias, espasmos, tetania, laringoespasma, convulsiones), hay que administrar calcio intravenoso (i.v.), con monitorización cardíaca estricta. Iniciar tratamiento crónico si hay síntomas de hipocalcemia y/o calcio corregido $< 8 \text{ mg/dL}$, con carbonato cálcico (o citrato si está contraindicado), a $1,0\text{--}2,5 \text{ g/día}$, en 2–3 dosis, junto con calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol, forma activa de la vitamina D), a $0,25\text{--}2 \text{ µg/día}$, en 2 dosis. Considerar el tratamiento con fármacos análogos de la PTH en adultos con hipoparatiroidismo que no logren un control adecuado, si no hay contraindicación. Tanto el uso de la PTH intacta 1-84 (rhPTH) como el del análogo de PTH de acción prolongada palopegteriparatida (Yorvipath®) están aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA). La dosis habitual de rhPTH(1-84) es de $25\text{--}100 \text{ µg/día}$ por vía subcutánea, ajustada según la respuesta.

Hay que monitorizar los síntomas clínicos de hipo/hipercalcemia, el calcio corregido, el fósforo, el magnesio, la creatinina y el filtrado glomerular cada 3-6 meses; la creatinina y el calcio urinario en 24 h una vez al año en pacientes estables; más frecuentemente al inicio del tratamiento o si hay cambio de dosis o mala adherencia terapéutica. Se debe mantener el calcio en el límite bajo de la normalidad, los niveles de fósforo en el límite alto y el cociente calcio-fósforo $< 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$.

Es conveniente mantener la excreción de calcio $< 4 \text{ mg/kg/día}$ ($< 300 \text{ mg/día}$ en hombres, $< 250 \text{ mg/día}$

en mujeres); si hay hipercalcemia, utilizar diuréticos tiazídicos en combinación con una dieta baja en sodio. Si hay hiperfosfatemia, realizar una restricción dietética de fosfatos y usar ligantes de fosfato si es preciso. Se debe realizar ecografía renal y de tracto urinario de forma regular^(2,4).

Hipotiroidismo

Es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes y relevantes en pacientes con TDT, en los que la prevalencia es de alrededor del 20%. Aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres. Al igual que otros trastornos endocrinos, está asociado a un manejo inadecuado de la SF; un tratamiento correcto de la sobrecarga podría revertir la disfunción tiroidea. No hay factores predisponentes claros, aunque parecen influir la infección por VHC y el tratamiento con amiodarona. Asimismo, los pacientes con TDT tienen un riesgo aumentado de hipotiroidismo secundario (en relación con daño hipotalámico o pituitario), al contrario que la población general. La mayoría de los síntomas se solapan con los de la talasemia, por lo que hay que monitorizar la función tiroidea, a partir de los 9 años, con la medición de la TSH y la T4 libre.

La disfunción es lentamente progresiva. En la forma primaria la TSH está elevada y la T4 libre baja. También hay que medir los niveles de antitiroperoxidasa (anti-TPO) para descartar la patología autoinmune concomitante y realizar una ecografía tiroidea. En la forma central o secundaria, los niveles de TSH y de T4 libre están bajos; en este caso, hay que descartar

otros déficits por disfunción hipotálamo-hipofisaria, incluyendo una RM de la pituitaria. El tratamiento es sustitutivo, con L-tiroxina oral, con monitorización inicial a los 2 meses y después cada 6 meses; es obligatorio tratar cuando haya clínica asociada (no si es subclínico) y hay que tener en cuenta situaciones como la gestación o tratamientos concomitantes como la amiodarona⁽²⁾.

Hipocortisolismo

Se caracteriza por una producción de corticosteroides disminuida, ya sea por una alteración suprarrenal (forma primaria) o por una alteración hipotálamo-hipofisaria (forma secundaria); esta segunda forma parece más relevante en pacientes con TDT. La prevalencia oscila entre el 4 y el 50% (por diferentes cohortes y métodos). Los criterios y marcadores diagnósticos no son fiables en pacientes con TDT y los síntomas se pueden solapar con los de la talasemia; se debe sospechar cuando se objetiva hiponatremia y/o hipoglucemia. Para el diagnóstico, cuando existen síntomas y signos sugestivos, como astenia e hipotensión, hay que medir el cortisol a las 8:00 h de la mañana; si está correctamente medido y los niveles son bajos (especialmente si < 10 mg/dL), hay que proceder a un test de estímulo para su confirmación, aunque existe controversia en cuál de estos test (ACTH, glucagón) es el más adecuado en pacientes con TDT, pues es preciso validarlo.

El tratamiento consiste en administrar glucocorticoides, a dosis sustitutivas, teniendo en cuenta que la función adrenal está influida por la edad, el género

y la composición corporal; por lo tanto, el tratamiento debe ser individualizado y reproducir la función suprarrenal, habitualmente separado en 2 tomas al día. Es imprescindible monitorizar los síntomas, así como los niveles séricos de sodio y potasio, no el cortisol. Es importante conocer que estos pacientes presentan riesgo de crisis adrenérgica⁽²⁾.

Talasemia no dependiente de transfusión

- **Trastornos del metabolismo de la glucosa. DM:**
 - Glucemia en ayunas: anualmente a partir de los 10 años de edad.
 - Test de sobrecarga oral de glucosa: en pacientes seleccionados.
- **Trastornos del desarrollo puberal. Hipogonadismo:**
 - Estadificación de Tanner: anualmente entre los 10 y los 17 años.
 - Si hay evidencia de desarrollo puberal retardado: determinar hormonas (LH, FSH, testosterona, estradiol, tiroideas) y niveles de zinc; realizar ecografía pélvica.
 - En adultos: vigilar signos de infertilidad, hipogonadismo secundario e impotencia.
- **Hipoparatiroidismo:** a partir de los 10 años de edad, determinación de calcio, fósforo y vitamina D anualmente; hormona paratiroidea si hay sospecha.

Cuando los trastornos endocrinos estén establecidos, se deben manejar como en la TDT^(1,2).

En pacientes talasémicos en general, parece que la adherencia a la transfusiones y la quelación puede

prevenir o revertir parcialmente estas complicaciones, pero el daño endocrino suele ser irreversible si el depósito de hierro es prolongado. Intentar mantener la hemoglobina (Hb) pretransfusional en 9 g/dL y la ferritina sérica < 1.000 ng/dL. La vigilancia endocrinológica regular y el manejo multidisciplinario son esenciales. El impacto de estos trastornos sobre la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes es alto⁽⁴⁾.

Crecimiento y alteraciones óseas

Las alteraciones en el crecimiento pueden estar presentes en pacientes con talasemia, tanto en aquellos con TDT como en TNDT, aunque la incidencia será inferior en este segundo grupo. Estas complicaciones se deben principalmente a 2 mecanismos interrelacionados: la anemia crónica y la SF^(5,6).

La **anemia persistente genera hipoxia** celular, lo que impulsa la EI. Este aumento en la producción de glóbulos rojos inmaduros conduce a la expansión de la médula ósea, que se manifiesta clínicamente con deformidades óseas, principalmente en el cráneo y las extremidades, y contribuye al retraso del crecimiento longitudinal^(1,5). Además, la hipoxia crónica puede afectar a los ejes endocrinos responsables del crecimiento, disminuyendo la producción de IGF-1 (somatomedina C) en el hígado y alterando la secreción de hormona del crecimiento (GH), lo que agrava aún más el déficit de crecimiento^(1,7).

El otro mecanismo fundamental en los pacientes con talasemia es la SF derivada de la EI y/o de las

transfusiones frecuentes, especialmente cuando el tratamiento quelante no se ajusta de manera adecuada^(6,7). El exceso de hierro tiende a depositarse en múltiples órganos endocrinos, siendo la **hipófisis** uno de los principales afectados. El daño hipofisario altera el eje GH-IGF-1, produciendo déficit de GH y disminución de IGF-1 hepático. Además, la SF contribuye al **hipogonadismo**, lo que genera alteraciones secundarias en la mineralización ósea y aparición de focos de osteomalacia, aumentando también el **estrés oxidativo**, lo que afecta directamente a la función de los osteoblastos y favorece la activación de los osteoclastos⁽⁵⁾.

Otros factores que contribuyen a las alteraciones del crecimiento y de la masa ósea incluyen: la disfunción de la vía de señalización **RANK/RANKL** y **Wnt/ β -catenina**, que regula el equilibrio entre resorción y formación ósea; el **hipoparatiroidismo** y la **deficiencia de vitamina D**, que alteran la homeostasis del calcio y el fósforo; así como la toxicidad directa de algunos quelantes de hierro, que puede comprometer el desarrollo óseo⁽⁵⁾.

Los **pacientes con TDT** pueden presentar retraso en el crecimiento y talla baja, sobre todo si el manejo transfusional y la quelación de hierro no se realizan adecuadamente⁽⁷⁾. La hiperplasia medular secundaria a la EI provoca un ensanchamiento de los huesos, particularmente en el cráneo, donde se observan signos radiográficos característicos como el *frontal bossing* y *hair-on-end* (cráneo en cepillo), así como prognatismo y alteraciones en costillas y huesos largos, con ensanchamiento de diáfisis y acortamiento de los huesos⁽⁶⁾.

Estas alteraciones generan una facies característica y deformidades faciales, con prominencia de los huesos frontal y maxilar, además de afectar a la arquitectura ósea, lo que, sumado a la osteopenia y la osteoporosis, incrementa el riesgo de fracturas⁽⁵⁾.

El retraso en el desarrollo puberal y la disminución de la densidad mineral ósea también se ven favorecidos por el hipogonadismo y el déficit de GH. Es importante destacar que el uso subóptimo o excesivo de quelantes de hierro, especialmente la DFX, puede inducir displasia ósea y alterar los cartílagos de crecimiento⁽⁶⁾.

En resumen, estas alteraciones pueden provocar talla baja, retraso en la edad ósea y cierre prematuro de las fisis, alcanzando una prevalencia del 40% en pacientes mal controlados⁽⁷⁾.

En cuanto a los **pacientes con TNDT**, estas alteraciones son menos frecuentes, pudiendo presentar retraso moderado en la talla y el desarrollo puberal, en especial en aquellos con anemia significativa. Las alteraciones óseas serán menos graves y frecuentes, incluyendo osteopenia, osteoporosis y deformidades leves⁽⁵⁾. Sin embargo, con la edad pueden desarrollar complicaciones progresivas secundarias a la anemia crónica y la EI, además de que la SF por absorción intestinal puede contribuir a la disfunción endocrina y ósea⁽¹⁾.

Seguimiento y manejo

En estos pacientes se deberá realizar un seguimiento estrecho de cara a detectar de forma temprana las alteraciones descritas previamente⁽¹⁾. Las recomendaciones actuales se recogen en la **Tabla 1**.

El manejo para prevenir estas complicaciones se basa en una práctica transfusional adecuada, el uso

Tabla 1. Recomendaciones generales para el seguimiento de los pacientes con talasemia

Evaluación del crecimiento y el desarrollo

Valoración de talla, peso y velocidad de crecimiento cada 3 meses durante la infancia y la adolescencia, utilizando curvas de crecimiento estandarizadas

Evaluación del desarrollo puberal anual a partir de los 10 años en talasemia dependiente de transfusión y desde los 11 años en no dependiente

Monitorización endocrinológica anual

Función tiroidea: TSH y T4 libre

Función del eje GH-IGF-1: IGF-1 y, si hay sospecha clínica, pruebas de estimulación de GH

Función gonadal: FSH, LH, estradiol/testosterona según sexo y edad

Función pancreática: glucemia en ayunas y hemoglobina glucosilada

Función paratiroidea y metabolismo óseo: calcio, fósforo, PTH, vitamina D

Pruebas de imagen

Densitometría ósea: en adultos cada 1-5 años; en adolescentes con factores de riesgo o alteraciones clínicas

Resonancia magnética de hipófisis: solo si hay signos de insuficiencia hipofisaria

Medidas adicionales

Monitorización de los efectos adversos en pacientes con tratamiento quelante

adecuado de quelantes de hierro y la vigilancia endocrina con suplementación de calcio y vitamina D en caso necesario^(1,6). A pesar de que no hay tratamientos específicos para la prevención de la osteoporosis en estos pacientes, los bifosfonatos se podrán considerar en casos de osteoporosis establecida⁽¹⁾.

La optimización de la anemia y la mejora de la EI mediante agentes emergentes como luspatercept y mitapivat pueden representar avances a largo plazo en la reducción de las complicaciones óseas y endocrinas en estos pacientes.

Bibliografía

1. Habeb A, Deeb A, Hamza RT, Iughetti L, Jalaludin MY, Muze KC, et al. International Consensus Guideline on the Diagnosis and Management of Endocrine Complications of β and α Thalassemia in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2025;1-24. PMID: 40555215.
2. Casale M, Baldini M, Giusti A, Grandone A, Poggi M. Growth abnormalities, endocrine, and bone disease. En: Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM (eds.). *Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (TDT)*. 5th ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2025. Chapter 6. PMID: 40367272.
3. Evangelidis P, Venou TM, Fani B, Vlachaki E, Gavrilaki E; on behalf of the International Hemoglobinopathy Research Network (INHERENT). Endocrinopathies in Hemoglobinopathies: What Is the Role of Iron? *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16263. PMID: 38003451.

4. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. *Lancet*. 2022;399(10343):2310-24. PMID: 35691301.
5. Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT, Milat F. Bone Disease in Thalassemia: A Molecular and Clinical Overview. *Endocr Rev*. 2016;37(4):320-46. PMID: 27309522.
6. Ananvutisombat N, Tantiworawit A, Punnachet T, Hantrakun N, Piriyahtorn P, Rattanathammethee T, et al. Prevalence and risk factors predisposing low bone mineral density in patients with thalassemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1393865. PMID: 38978629.
7. Arab-Zozani M, Kheyrandish S, Rastgar A, Miri-Moghaddam E. A Systematic Review and Meta-Analysis of Stature Growth Complications in β -thalassemia Major Patients. *Ann Glob Health*. 2021;87(1):48. PMID: 34164261.

Otras complicaciones en talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión: colelitiasis, úlceras maleolares, hematopoyesis extramedular. Papel de la cirugía

José Manuel Vagace Valero, Elena Jurado Vinteño

Hospital Universitario de Badajoz

Introducción

En este capítulo se tratan algunas complicaciones relacionadas con la hemólisis crónica y la eritropoyesis ineficaz (EI). Estas complicaciones, en general, son más frecuentes en pacientes con talasemia no dependiente de transfusión (TNDT) y pueden corregirse o revertirse con un adecuado régimen transfusional, generan una pérdida en la calidad de

vida del paciente y en ocasiones requieren tratamiento quirúrgico.

Colelitiasis

En la talasemia, como ocurre en cualquier anemia hemolítica crónica, la hiperbilirrubinemia indirecta conduce a la formación de cálculos biliares. Aunque no existe correlación entre los niveles de bilirrubina y la litiasis, se admite en general que las mutaciones en el gen *UGT* que originan la enfermedad de Gilbert son un factor de riesgo para esta complicación. También se ha implicado en su patogenia el depósito de hierro en la vesícula biliar.

La incidencia de litiasis biliar en pacientes con talasemia dependiente de transfusión (TDT) oscila entre un 8 y un 20%, y aumenta con la edad, con una pauta transfusional subóptima, así como en pacientes esplenectomizados. En pacientes con TNDT, por presentar mayor grado de hemólisis, la incidencia es mayor, acercándose al 60%. Incluso en una serie pediátrica de pacientes esplenectomizados, la incidencia de colelitiasis fue del 50%⁽¹⁾.

El dolor posprandial, en el epigastrio o el hipocondrio derecho, es el síntoma más común y debemos indagar en cada visita si el paciente lo ha presentado. En ese caso, debe hacerse una ecografía para confirmar el diagnóstico y derivar al paciente para colecistectomía, a ser posible por laparoscopia.

Cuando el dolor se prolonga, aparecen náuseas, vómitos, ictericia o fiebre, hay que sospechar una colecistitis u otra complicación grave (colangitis,

empiema de la vesícula biliar o pancreatitis). Su manejo no difiere del de la población general, pero son especialmente graves en pacientes esplenectomizados, de ahí que algunos expertos aconsejen extirpar la vesícula, incluso en casos asintomáticos, en pacientes con TNDT, si se detectan cálculos biliares durante la esplenectomía. En pacientes con TDT las últimas recomendaciones limitan esta recomendación a los pacientes sintomáticos.

Úlceras maleolares

Es una complicación que aparece casi exclusivamente en pacientes con TNDT, especialmente cuando la enfermedad no está bien controlada.

En su patogenia influyen el consumo de óxido nítrico y la hipercoagulabilidad asociada a la hemólisis crónica y la EI, así como la escasa deformabilidad de los hematíes que contribuyen también a la isquemia cutánea. El factor precipitante suele ser un mínimo traumatismo o una picadura, acentuado por la friabilidad cutánea. Son también factores de riesgo la esplenectomía, la edad, la sobrecarga férrica, la malnutrición, el clima o las condiciones higiénicas desfavorables. Los niveles altos de Hb F, pese a su escasa capacidad para ceder O_2 , paradójicamente, parecen ejercer un efecto protector, aunque algunos estudios publicados concluyen lo contrario. Hay factores que pueden dificultar su curación, como la estasis vascular, que contribuye al depósito local de hemo y hierro, que ocurre en casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o el embarazo.

Suelen localizarse en el tercio inferior de la pierna, el área pretibial y los maléolos, habitualmente durante la segunda década de la vida y el riesgo aumenta con la edad. Por su evolución tórpida y recurrente, causan dolor y discapacidad, y afectan gravemente a la calidad de vida del paciente.

El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario, incluyendo cirujanos plásticos, dermatólogos y enfermeros. Se han ensayado numerosos tratamientos, muchos de ellos basados en la experiencia con pacientes con drepanocitosis y ninguno con suficiente nivel de evidencia. Podemos dividir el abordaje en varios apartados:

- **Hábitos de vida:** se recomienda mantener una adecuada hidratación cutánea e inspección periódica de la piel para tratar adecuadamente los pequeños traumatismos o picaduras que suelen iniciar el desarrollo de úlceras tórpidas. También son útiles otras medidas sencillas como mantener las piernas elevadas 1-2 horas al día y durante la noche, al igual que utilizar calzado cómodo.
- **Medidas locales:** las heridas deben curarse con desbridamiento del tejido necrótico de la base y toma de cultivos. Pueden aplicarse antisépticos, pero no antibióticos tópicos, para evitar las resistencias microbianas. Son recomendables los vendajes húmedos en la parte interna con óxido de zinc y secos en la superficie. Para facilitar la cicatrización, puede ser útil el oxígeno hiperbárico tópico. También se han utilizado tópicamente los factores de crecimiento de granulocitos y se han publicado experiencias muy positivas en una

serie amplia de pacientes con la utilización de plasma rico en plaquetas⁽²⁾.

- **Medidas generales:** en casos refractarios en pacientes con TNDT hay que plantearse iniciar una terapia transfusional y quelación adecuadas. Como alternativa, se ha usado la eritropoyetina asociada o no a la hidroxurea, que induce la producción de Hb F y mejora la deformabilidad de los hematíes y la hipercoagulabilidad. La pentoxifilina, por su efecto sobre la reología de los hematíes, ha mostrado buenos resultados en pacientes con Tal/Hb E.

Hematopoyesis extramedular

La producción de tejido hematopoyético fuera de la médula ósea (MO) afecta al 15-20% de los pacientes con TNDT y al 1-5% de los pacientes con TDT cuando reciben un régimen transfusional inadecuado.

La EI reactiva el tejido hematopoyético en sitios que sustentaron la hematopoyesis fetal, originando pseudotumores en el bazo, el hígado y en otras muchas localizaciones. La presencia de eritroblastos, los niveles altos del receptor soluble de la transferrina o el cociente entre este valor y la cifra absoluta de reticulocitos (índice de EI) se han propuesto como marcadores de riesgo de esta complicación, más frecuente en pacientes que mantienen una hemoglobina (Hb) < 10 g/dL.

La hematopoyesis extramedular (HEM) suele ser asintomática en más del 80% de los casos y, cuando origina síntomas, son debidos al efecto masa sobre

las estructuras adyacentes. Más del 80% de los pseudotumores hematopoyéticos se detectan en la columna vertebral, particularmente en la región torácica, probablemente por la fina cortical de vértebras y costillas que permite la salida de progenitores hematopoyéticos al territorio contiguo. Los síntomas más comunes son el dolor y/o la debilidad en los miembros inferiores por compromiso neurológico. Otras localizaciones frecuentes son los pulmones, el tracto gastrointestinal, el tracto urinario, las glándulas suprarrenales, la próstata, el peritoneo, la piel, la mama o el sistema nervioso central, dando lugar a diversos síntomas según la localización⁽³⁾.

El diagnóstico suele hacerse en la tercera o la cuarta década de la vida, a menudo de forma casual al hacer una radiografía de tórax, apareciendo como masas bien delimitadas de superficie lisa o lobulada generalmente múltiples. Las lesiones activas presentan un realce homogéneo en la tomografía computarizada (TC) y son hipoecoicas en la ecografía. Las lesiones inactivas presentan un aspecto heterogéneo por depósitos de hierro y grasa probablemente por peroxidación lipídica debido al daño oxidativo. La calcificación no es frecuente y tampoco erosionan el hueso. La resonancia magnética (RM) es la modalidad de elección para diagnosticar la EMH, aunque los hallazgos son inespecíficos. Las lesiones activas muestran señal intermedia en imágenes ponderadas en T1 e hiperintensidad en T2 en comparación con el músculo esquelético cercano. Con la acumulación de hemosiderina, las lesiones inactivas muestran hipointensidad en ambas secuencias.

Cuando son únicas y activas en pacientes mayores, se plantea el diagnóstico diferencial con tumores. La prueba con hierro radiactivo Fe^{52} que se une a la transferrina o con tecnecio radiactivo Tc^{99} unido a elementos óseos pueden confirmar la HEM. La biopsia puede ser peligrosa en estos casos por el riesgo de sangrado.

El tratamiento debe individualizarse y su objetivo fundamental es evitar la discapacidad. En casos asintomáticos o en lesiones no peligrosas un régimen hipertransfusional con un objetivo de Hb de 10 g/dL puede revertir lentamente la masa y evitar otras medidas más agresivas. El luspatercept se ha asociado con el desarrollo de HEM y debe considerarse su suspensión en estos casos, incluso descartar la existencia de HEM antes de su inicio. En el caso del embarazo, cuando otras medidas están contraindicadas, se pueden intentar transfusiones semanales para subir la Hb a 15 g/dL.

En casos moderados, la hidroxiurea a dosis bajas (7,5-12 mg/kg) puede inducir la Hb F en TNDT y revertir la HEM. Dosis mayores (15-20 mg/kg) pueden ejercer un efecto citostático que contribuya a reducir el tumor, pero requieren una más estrecha monitorización de posible hepato- o mielotoxicidad.

El tejido hematopoyético es muy radiosensible y la radioterapia a dosis bajas (10-30 Gy) fraccionadas (1-2,5 Gy diarios) usualmente revierte los síntomas compresivos a nivel paraespinal. Cuando se usa, deben asociarse corticoides para evitar el empeoramiento transitorio por el edema. Por último, la cirugía descompresiva de las masas paraespinales con

laminectomía y escisión del tumor debe reservarse para casos de daño neurológico que no responde a una terapia transfusional adecuada y a radioterapia; cuando la escisión no pudo ser completa por bordes imprecisos, puede asociarse la radioterapia.

En la **Figura 1** se muestra el algoritmo terapéutico propuesto por la Thalassaemia International Federation (TIF) para el tratamiento de las masas paravertebrales de HEM.

Papel de la cirugía en pacientes con talasemia

El papel de la cirugía en la talasemia ha ido reduciéndose en los últimos años, en paralelo con el mayor control médico, especialmente de los pacientes con TNDT. La esplenectomía, la colecistectomía, las úlceras cutáneas, las fracturas por osteoporosis y los pseudotumores hematopoyéticos son las intervenciones más comunes en estos pacientes.

La disminución ha sido especialmente relevante en el caso de la esplenectomía, por su limitada eficacia y sobre todo el temor a sus complicaciones, especialmente las infecciones, la enfermedad tromboembólica y la hipertensión pulmonar. Así, en pacientes griegos, correctamente transfundidos y quelados, la disminución en la indicación de esplenectomía fue mayor del 50% (28% en menores de 40 años vs. 61% en los mayores de esa edad).

Debido a la hemólisis extravascular crónica y a la HEM, la esplenomegalia y el hiperesplenismo son comunes en la β -talasemia. El tamaño del bazo debe explorarse en cada visita. Un aumento de tamaño

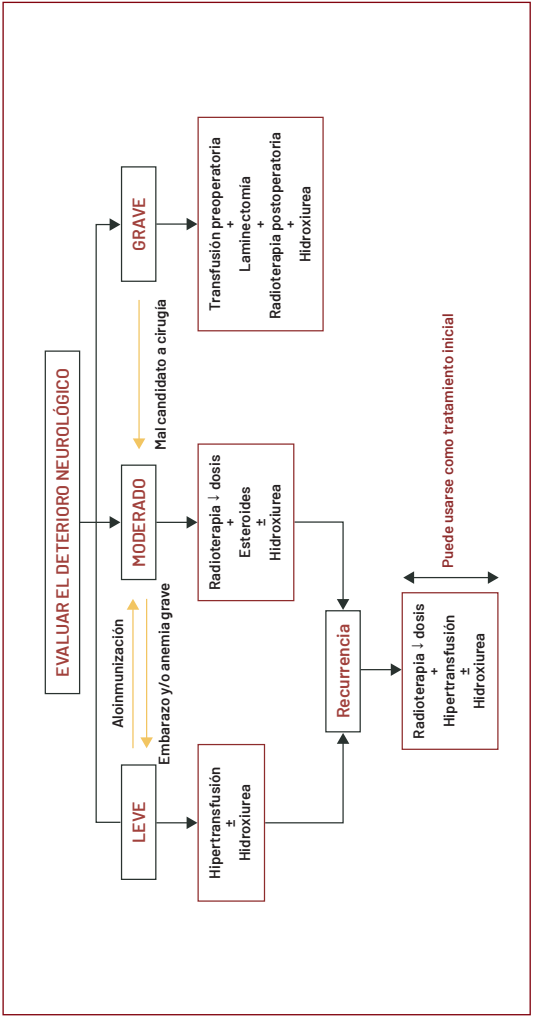


Figura 1. Algoritmo para el tratamiento de los pseudotumores hematopoyéticos paraespinales en pacientes con talasemia. Tomada de: Extramedullary Haematopoiesis in the Thalassemia Syndromes. Thalassaemia International Federation; 2025. Disponible en: <https://thalassaemia.org.cy/download/extramedullary-haematopoiesis/>.

puede significar que estamos transfundiendo inadecuadamente o que la hemólisis se ha acentuado, como ocurre a menudo en el embarazo. En estos casos, un adecuado régimen transfusional puede evitar o revertir la esplenomegalia. La esplenectomía, en teoría, puede reducir un 30% los requerimientos transfusionales. Sin embargo, en algunas series, este objetivo solo se consigue en un tercio de los pacientes con TDT, especialmente en aquellos con necesidades transfusionales superiores a 315 mL/kg/año.

Un reciente estudio sobre un registro nacional de 1.348 pacientes esplenectomizados por diversas causas que incluía 380 pacientes con TDT y 179 con TNDD con un seguimiento de más de 20 años, concluyó que el riesgo de complicaciones infecciosas o vasculares no disminuye con el tiempo. El riesgo depende del diagnóstico. Así, el riesgo trombotico es máximo en los pacientes con TNDD (34 vs. 8,1% en el total de la serie) y se acentúa con la edad de la esplenectomía, probablemente debido al mayor deterioro inmunológico y el riesgo cardiovascular asociado a la sobrecarga de hierro y el estrés oxidativo⁽⁴⁾. Respecto al riesgo infeccioso, es máximo en niños menores de 5 años y debe evitarse en estos pacientes.

Antes de indicar la esplenectomía, se recomienda iniciar por unos meses un régimen hipertransfusional, con el objetivo de mantener la Hb $\geq$ 10,5 g/dL. Si con esto no se reduce la esplenomegalia, tras un debate multidisciplinario y una evaluación personalizada de los riesgos y beneficios, se puede indicar la intervención si concurre una de las siguientes circunstancias:

- **Un incremento de las necesidades transfusionales que impida una adecuada quelación** (entre 200 y 275 mL/kg/año según las guías). Siempre se han de descartar otras causas como pérdidas sanguíneas o hemólisis inmune, debida a auto- o aloanticuerpos. Es importante recordar que: en pacientes adecuadamente quelados, este no es criterio suficiente para indicar la esplenectomía.
- **Hiperesplenismo:** con síntomas hemorrágicos o infecciosos debidos a las citopenias.
- **Esplenomegalia masiva:** que origine síntomas por ocupación, como dolor o sensación de saciedad precoz o riesgo de rotura esplénica. El tratamiento con ruxolitinib a dosis bajas disminuye el tamaño del órgano y mejora las citopenias sin incrementar las necesidades transfusionales, por lo que se ha propuesto como alternativa a la intervención en casos de esplenomegalia masiva e hiperesplenismo, aunque aún no se dispone de suficiente evidencia para recomendar este tratamiento⁽⁵⁾.

En situaciones de urgencia como el síndrome hiperhemolítico refractario, la esplenectomía puede ser la mejor opción, como demuestra una serie de pacientes españoles talasémicos con esta complicación, que respondieron a la esplenectomía, indicando el papel que juega el bazo en algunos casos de hiperhemólisis⁽⁶⁾.

Al menos 14 días antes de la esplenectomía, se deben administrar las vacunas recomendadas frente a gérmenes encapsulados (neumococo, meningococo y *Haemophilus B*) y anualmente la vacuna de la gripe

(virus inactivo) y la del COVID, siguiendo las recomendaciones de las autoridades sanitarias. Respecto a la profilaxis antibiótica, depende de la edad del paciente y del criterio de su médico, al menos han de completarse los 3 años postesplenectomía, especialmente en pacientes menores de 16 años o mayores de 50 años. Para más detalles respecto a la profilaxis del riesgo infeccioso y trombótico en pacientes esplenectomizados, remitimos a los capítulos correspondientes de esta guía (11 y 12).

Respecto a la técnica quirúrgica, incluso en pacientes con bazo de gran tamaño puede realizarse mediante laparoscopia, ya que presenta menos sangrado, estancias más cortas y menor morbilidad postoperatoria. En la misma intervención, mediante laparoscopia, puede hacerse la colecistectomía cuando se considere indicada.

Bibliografía

1. Uzaslan O, Hakalmaz AE, Ocak S, Senyuz OF, Emre S. Pediatric splenectomy for hematologic disorders: two-decade experience and prophylactic cholecystectomy outcomes. *BMC Surg.* 2025;25(1):359. PMID: 40783526.
2. Afradi H, Saghaei Y, Kachoei ZA, Babaei V, Teimourian S. Treatment of 100 chronic thalassemic leg wounds by plasma-rich platelets. *Int J Dermatol.* 2017;56(2):171-5. PMID: 27667786.
3. A Subahi E, Ata F, Choudry H, Iqbal P, A AlHiyari M, T Soliman A, et al. Extramedullary haematopoiesis in patients with transfusion dependent β -thalassaemia

(TDT): a systematic review. *Ann Med.* 2022;54(1):764-74. PMID: 35261317.

4. Casale M, Colombatti R, Balocco M, Corti P, Barella S, Graziadei G, et al.; Italian Network of Asplenia. Underlying disease is the main risk factor in post-splenectomy complication risk: Data from a national database. *Br J Haematol.* 2025;206(6):1811-21. PMID: 40296772.
5. Taneja K, Verma C, Mahajan A. Can ruxolitinib avert splenectomy in patients with thalassaemia: a short term case series. *Br J Haematol.* 2022;196(4):1111-3. PMID: 34799847.
6. Vagace JM, Cardesa R, Corbacho A, Vázquez T, de la Maya MD, González FA, et al. Etiopathological mechanisms and clinical characteristics of hyperhemolysis syndrome in Spanish patients with thalassemia. *Ann Hematol.* 2016;95(9):1419-27. PMID: 27392662.

Complicaciones trombóticas en talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión. Hipercoagulabilidad y enfermedad trombótica en talasemia no dependiente de transfusión. Trombosis postesplenectomía

Diego Velasco Rodríguez

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción

Las complicaciones trombóticas representan un problema clínico relevante en las talasemias, con mecanismos multifactoriales que difieren entre los pacientes dependientes (TDT) y no dependientes de transfusión

(TNDT). En la TNDT –especialmente tras esplenectomía– se reconoce un estado de hipercoagulabilidad crónica, responsable de una proporción significativa de eventos trombóticos, predominantemente tromboembolismo venoso (TEV). La prevención, la identificación precoz y el manejo del riesgo trombótico son elementos esenciales en el seguimiento de estos pacientes.

Aunque las recomendaciones de manejo de la trombosis en talasemias pueden aplicarse a pacientes con α -talasemia dependiente de transfusión, la evidencia disponible procede casi exclusivamente de estudios en β -talasemia.

Epidemiología

La incidencia de trombosis en TNDT es 4-5 veces superior a la observada en TDT (3,9 vs. 0,9%)⁽¹⁾. El TEV –trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), trombosis portal, tromboflebitis superficial– predomina sobre la trombosis arterial (ictus, infarto).

El riesgo máximo se observa en pacientes esplenectomizados, con trombocitosis persistente y eritropoyesis ineficaz. En TDT, el riesgo es menor, pero la esplenectomía incrementa la probabilidad de trombosis portal o TEP, con una *odds ratio* (OR) ≈ 4 frente a no esplenectomizados⁽²⁾.

Mecanismos de hipercoagulabilidad

La hipercoagulabilidad en la β -talasemia se origina por la combinación de factores hematológicos, vasculares y del tratamiento⁽³⁾:

- Eritrocitos anómalos y microvesículas procoagulantes.
- Plaquetas hiperactivas.
- Pérdida del filtrado esplénico.
- Déficit relativo de antitrombina y proteínas C/S.
- Hemólisis crónica y disfunción endotelial.
- Transfusiones insuficientes o tardías.

Factores de riesgo clínico (Tabla 1)

Tabla 1. Factores de riesgo trombótico en talasemia

Factores asociados	Comentarios clínicos
Esplenectomía	Principal factor de riesgo (OR: 4-8). Riesgo mantenido durante años
Plaquetas $\geq 500 \times 10^9/L$	Indicador de trombocitosis postesplenectomía y mayor riesgo de TEV
Recuento de reticulocitos $\geq 300 \times 10^6/L$	Marcador de eritropoyesis ineficaz; correlaciona con trombosis precoz
Ausencia de transfusiones periódicas	Asociada a hemólisis y microvesículas procoagulantes; riesgo triplicado
Hipertensión pulmonar (HTP)	Frecuente en TNDT; comparte mecanismos con TEV
Edad > 30 años y sexo femenino	Mayor frecuencia de TEV descrita en mujeres adultas
Hemoglobina < 9 g/dL	Indicador indirecto de hemólisis y eritropoyesis ineficaz

OR: *odds ratio*; TEV: tromboembolismo venoso; TNDT: talasemia no dependiente de transfusión

Trombosis postesplenectomía

Ocurre en hasta un 30% de los pacientes con TNDT esplenectomizada^(1,3), con una mediana de aparición de 8 años tras la esplenectomía (1-33 años). Predominan las trombosis venosas abdominales y TVP/TEP. La esplenectomía, por tanto, no debe realizarse de forma preventiva, sino que debe reservarse para casos con hiperesplenismo clínicamente relevante o con necesidad transfusional excesiva.

Prevención y manejo

Prevención

Para **individualizar** la tromboprofilaxis, es imprescindible evaluar los factores de riesgo (esplenectomía, plaquetas, reticulocitos, transfusión, hipertensión pulmonar -HTP-, etc.):

- **Riesgo bajo** (TDT no esplenectomizada, transfusión regular, sin HTP): seguimiento clínico anual.
- **Riesgo intermedio** (TNDT no esplenectomizada o HTP leve): considerar transfusión intermitente o hidroxiurea.
- **Riesgo alto** (TNDT esplenectomizada, plaquetas $\geq 500 \times 10^9/L$, reticulocitos elevados o TEV previo):
 - En profilaxis perioperatoria (esplenectomía, cirugía mayor) se aconseja **heparina de bajo peso molecular (HBPM)**.
 - Para profilaxis prolongada postesplenectomía: **ácido acetilsalicílico a dosis bajas** salvo contraindicación, reservando la anticoagulación

completa para pacientes con TEV previo o factores de riesgo mayores.

- La decisión debe considerar el riesgo hemorrágico, especialmente en anemia grave, y revisarse periódicamente.

Episodio trombótico documentado

Deberá iniciarse anticoagulación a dosis terapéuticas y seguimiento especializado.

En ausencia de estudios específicos, la elección del anticoagulante en pacientes con talasemia y trombosis debe basarse en los criterios generales para TEV, individualizando según la función renal, el riesgo hemorrágico y el contexto clínico. Se recomienda iniciar tratamiento con **HBPM** en fase aguda, seguida de transición a **antagonistas de vitamina K (AVK)** o a **anticoagulantes orales directos (ACOD)** cuando no existan contraindicaciones (por ejemplo, insuficiencia renal grave, interacciones farmacológicas). Los ACOD ofrecen ventajas en comodidad y monitorización, pero su uso en talasemia se fundamenta en la extrapolación de otros escenarios clínicos, sin evidencia específica de seguridad o eficacia.

Se requieren estudios prospectivos que evalúen el papel de los ACOD en las hemoglobinopatías.

Consideraciones especiales en talasemia dependiente de transfusión⁽⁴⁾

En TDT, la hipercoagulabilidad es menos marcada, pero la esplenectomía sigue siendo un determinante

de riesgo⁽²⁾. El metaanálisis de Kalamara (2023) confirma una asociación significativa entre esplenectomía y TEV (OR: 4,08)⁽³⁾. Se recomienda profilaxis perioperatoria y seguimiento específico del sistema portal.

Conclusiones prácticas

- La **TNDT esplenectomizada** constituye el **subgrupo de mayor riesgo trombótico**.
- El **manejo preventivo individualizado** reduce las complicaciones y la mortalidad.
- En TDT, la esplenectomía exige profilaxis trombótica perioperatoria.
- La decisión de esplenectomía debe ser multidisciplinaria y acompañarse de profilaxis y seguimiento.

Bibliografía

1. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. Br J Haematol. 2000;111(2):467-73. PMID: 11122086.
2. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. J Thromb Haemost. 2010;8(10):2152-8. PMID: 20546125.
3. Kalamara TV, Dodos K, Vlachaki E. Splenectomy is significantly associated with thrombosis but not with pulmonary hypertension in patients with transfusion-de-

pendent thalassemia: a meta-analysis of observational studies. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1259785. PMID: 37886361.

4. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent Thalassemia (TDT). 3rd edition. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2021.

Enfermedad infecciosa en talasemia dependiente de transfusión

Nuria González Álvarez

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción

Las personas afectas de β -talasemia dependiente de transfusiones (TDT) presentan un riesgo incrementado de infecciones respecto a la población general. Las diferencias en la epidemiología de las infecciones, el nivel socioeconómico, las estrategias preventivas y la accesibilidad a la atención médica en cada país explican la variabilidad en las tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con infecciones en estos pacientes. En países occidentales, donde la mortalidad asociada a cardiopatía por sobrecarga férrica ha disminuido, las infecciones y sus complicaciones se han convertido en una de las principales causas de muerte⁽¹⁾.

Factores que contribuyen al riesgo infeccioso y recomendaciones para su prevención⁽¹⁾

Factores relacionados con la enfermedad

La **eritropoyesis ineficaz** provoca hiperplasia de monocitos/macrófagos con aumento de la actividad fagocítica de precursores eritroides y eritrocitos defectuosos y reducción de la capacidad defensiva contra microorganismos. La **hemólisis crónica** ocasiona liberación constante de hierro que favorece el crecimiento bacteriano. La **anemia grave** también se ha descrito como un factor de riesgo de infecciones bacterianas en la talasemia.

Recomendación: mantener valores pretransfusionales de hemoglobina (Hb) entre 9,5 y 10,5 g/dL para reducir la eritropoyesis ineficaz y mejorar la respuesta inmunitaria.

Factores relacionados con el tratamiento

Transfusiones frecuentes

La dependencia transfusional tiene un riesgo acumulado de infecciones a lo largo de la vida debido a varios factores:

- **Infecciones transmitidas por transfusión (ITT).**

Los agentes infecciosos más comunes son: virus de la hepatitis C (VHC) y B (VHB), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sífilis, con un incremento de la incidencia del virus de la hepatitis E (VHE). Otros agentes característicos de zonas endémicas son: malaria, virus del Nilo Occidental, virus del dengue, virus del Chikungunya y virus del Zika.

El análisis de la sangre de donantes es clave para minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades. Las **pruebas serológicas mínimas obligatorias** son: anticuerpos contra el VIH-1 y el VIH-2; anticuerpos contra el VHC; análisis del antígeno de superficie de la hepatitis B; y ensayo de hemaglutinación de *Treponema pallidum*. Existen **pruebas serológicas adicionales** que realizar en condiciones clínicas o epidemiológicas específicas: anticuerpos contra el virus linfotrópico de células T humanas 1 (HTLV-1) y 2 (HTLV-2); anticuerpos frente al antígeno central del virus de la hepatitis B (anti-HBc); anticuerpos frente al citomegalovirus (CMV) para la transfusión de pacientes altamente susceptibles y en casos de candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH); pruebas de Chagas para anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* en zonas endémicas y en viajeros; prueba de ácidos nucleicos para los virus del Nilo Occidental, Zika, Chikungunya y Babesia microti.

Recomendación: vacunación contra el VHB en pacientes seronegativos y control anual de anti-HBs, con posibilidad de administrar *booster* en caso de respuesta insuficiente; control anual de VIH y VHC. Utilizar sangre leucodeplecionada y donantes CMV-negativos cuando sea posible.

- **Modulación inmune:** tanto las células mononucleares alogénicas presentes en la unidad de glóbulos rojos transfundida como las sustancias solubles liberadas durante el almacenamiento de estas unidades son la base de la patogénesis del

fenómeno conocido como TRIM (*transfusion-related immunomodulation*)^{2,3}.

- **Problemas derivados del almacenamiento de hematíes:** los concentrados de hematíes almacenados más de 10 días pueden romperse y liberar compuestos de hemo, fácilmente utilizables por bacterias, favoreciendo las infecciones.

Recomendación: transfusión de unidades frescas (< 14 días).

- **Sobrecarga férrica:** protozoos, hongos y bacterias utilizan hierro para su supervivencia y replicación, y algunos incrementan su virulencia en exceso de hierro. Aunque los virus no requieren hierro, el exceso de hierro también incrementa las infecciones víricas. Asimismo, el hierro tiene efectos en las vías efectoras inmunitarias mediadas por células (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos del hierro en el sistema inmune

Aumento del número y la actividad de las células supresoras CD8

Disminución de la relación CD4/CD8

Disminución de la proliferación de células T

Aumento del número y la activación de los linfocitos B

Aumento de los niveles de inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA

Disminución de los niveles de C3 y C4

Defectos en la quimiotaxis y fagocitosis de neutrófilos y macrófagos

Defectos en la función de las células NK

Quelación del hierro

- Quelantes sideróforos como deferoxamina (DFO) captan hierro libre y forman el complejo ferroxamina, siendo una fuente de hierro fácilmente utilizable por algunos patógenos (*Yersinia enterocolitica*, *Vibrio vulnificus* y *Mucorales*), incrementando su patogenicidad.

Recomendación: ante infección, interrupción temporal de DFO hasta determinar el patógeno.

- Quelantes no sideróforos como deferasirox (DFX) y deferiprona (DFP) parecen tener efectos inhibidores del crecimiento de ciertos patógenos: *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *V. vulnificus*, *Mucorales*.

Recomendación: el tratamiento con DFX y DFP puede continuarse durante los episodios febriles en pacientes con TDT.

Esplenectomía

Riesgo incrementado de infecciones por gérmenes encapsulados: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* de tipo B y *Neisseria meningitidis*. Y también de otros patógenos: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* del grupo B, *Enterococcus* spp. y *V. vulnificus*.

Recomendaciones: vacunación 14 días antes de la cirugía frente a neumococo, meningococo, *H. influenzae*, gripe (inactivada) y COVID-19 (para evitar infecciones bacterianas secundarias). También existe beneficio de la vacunación si se realiza postesplenectomía (antes del alta) (Tabla 2)⁽⁴⁾.

Tabla 2. Vacunación en el contexto de una esplenectomía

Patógeno	Pauta
<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b	1 dosis única independientemente de la vacunación anterior
Meningococo	MenB: 2 dosis (intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas); 1 dosis de recuerdo 1 año después; 1 dosis de recuerdo cada 5 años MenACWY: 2 dosis (intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas); 1 dosis de recuerdo a los 5 años. Valorar la necesidad de dosis de recuerdo posteriores
Neumococo	Valorar pauta secuencial VNC13 + VNP23 separadas 12 meses según la edad, la vacunación previa y las vacunas utilizadas
Gripe y COVID-19	1 dosis en cada temporada estacional

- Profilaxis antibiótica sugerida en pacientes < 16 años o > 50 años (durante 1-3 años) y en pacientes con antecedentes de sepsis o inmunocomprometidos por otras causas (indefinida).

Otros factores

- Pacientes portadores de **catéter venoso central**.
- Pacientes en los que se realiza **TPH**.

A modo de conclusión, en la **Figura 1** se muestran los factores que contribuyen al riesgo infeccioso de los pacientes con TDT y en la **Tabla 3**, las recomendaciones para la prevención de las infecciones en pacientes con TDT.

Tabla 3. Recomendaciones para la prevención de infecciones en pacientes con talasemia dependiente de transfusión (TDT) (I)	
	Recomendaciones
Optimización de la enfermedad	• Ajustar la frecuencia transfusional para mantener niveles de hemoglobina entre 9,5 y 10 g/dL • Control de la sobrecarga férrica
Seguridad transfusional	• Garantía de calidad, normas regulatorias y hemovigilancia • Evitar contaminación con flora cutánea durante la donación: desinfección del sitio de flebotomía y bolsas de derivación integradas en el equipo de recolección de sangre • Cribado serológico universal de la sangre de donante: VIH, VHC, VHB y sífilis • Cribado serológico específico según epidemiología infecciosa • Almacenaje de productos leucodeplecionados y menos de 14 días
Manejo de la sepsis asociada a transfusión	• Detener la transfusión inmediatamente • Administración endovenosa de cefalosporinas de 3.ª generación o carbapenem • Realizar cultivo de la bolsa y del receptor
Quelantes de hierro	• Seleccionar estrategias de quelación adecuadas para evitar favorecer patógenos como <i>Yersinia</i> • Ante síndrome febril, suspender temporalmente deferoxamina hasta la identificación del patógeno; se puede continuar deferiprona y deferasirox

Tabla 3. Recomendaciones para la prevención de infecciones en pacientes con talasemia dependiente de transfusión (TDT) (II)

Vacunación	• Si esplenectomía: neumococo, meningococo, <i>H. influenzae</i> de tipo b, gripe y COVID-19 según guías actualizadas (mínimo 14 días antes o al alta). Plantear profilaxis antibiótica en casos seleccionados • VHB en pacientes seronegativos y control anual de anti-HBs • Control anual de VIH y VHC
Infección grave postesplenectomía	• Sospechar ante fiebre en paciente esplenectomizado • Toma de cultivos e inicio rápido de antibioterapia empírica: cefalosporina de 3.^a generación + gentamicina o ciprofloxacino o vancomicina • Educación de pacientes en el uso de antibiótico oral empírico y consulta en urgencias ante signos de alarma de infección

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

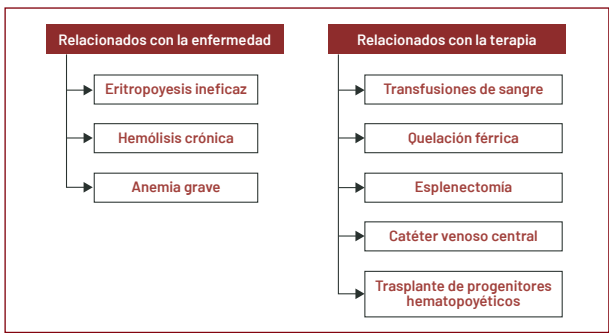


Figura 1. Factores que contribuyen al riesgo infeccioso de los pacientes con talasemia dependiente de transfusión (TDT).

Bibliografía

1. Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Mussallam KM. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (TDT). 5th edition. Thalassaemia International Federation; 2025.
2. Li K, Li CK, Wong RP, Wong A, Shing MM, Chik KW, Yuen PM. Transfusion-related immunomodulation in Chinese children with thalassaemia. *Vox Sang*. 1997;73(3):167-73. PMID: 9358619.
3. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev*. 2007;21(6):327-348. PMID: 17804128.
4. Ministerio de Sanidad. Vacunación específica en personas adultas/menores y adolescentes con condiciones de riesgo año 2026. Consejo interterritorial del sistema nacional de salud. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf.

Fertilidad masculina y femenina. Embarazo en talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión

Ángeles Montañés Gracia, Valle Recasens Flores

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción

El principal mecanismo responsable de la disminución de la fertilidad en pacientes con talasemia es la **sobrecarga férrica**. El hierro se deposita en:

- **Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal**, alterando la secreción de hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), IGF-1, IGFBP-3, testosterona y estradiol, lo que produce **hipogonadismo hipogonadotrópico**.
- Hipogonadismo: ausencia de crecimiento testicular en niños o desarrollo mamario en niñas.

- Retraso puberal: falta de desarrollo completo en niñas > 13 años y niños > 14 años.
- **Gónadas (daño directo de hierro/estrés oxidativo):**
 - Ovario: siderosis con disminución de folículos primordiales → amenorrea primaria o secundaria.
 - Testículo: depósito férrico en túbulos seminales y células de Leydig → menor concentración y movilidad espermática.

Fertilidad masculina

La prevalencia de hipogonadismo hipogonadotrópico puede superar el 70%⁽¹⁾. Incluso en pacientes eugonadales, la sobrecarga férrica se asocia con reducción de la concentración espermática, alteraciones morfológicas y mayor fragmentación del ADN, comprometiendo la fertilidad. El daño oxidativo es un mecanismo clave.

El manejo óptimo se basa en **quelación intensiva desde la infancia**.

Recomendaciones⁽²⁾

- Evaluación del estado gonadal desde la infancia por endocrinología pediátrica (1A).
- Inducción puberal con gonadotropinas (superior a testosterona): favorece el crecimiento testicular y la espermatogénesis. Después se puede utilizar testosterona → Virilización (2C).
- Para inducir espermatogénesis: hCG (gonadotropina coriónica humana) o LH ajustando dosis

y añadiendo hMG (gonadotropina menopáusica humana) o FSH según la respuesta (1C).

- Considerar fecundación *in vitro* (FIV) si, tras lograr la espermatogénesis, no se consigue un embarazo en 12 meses (incluso antes si la mujer es $\geq$ 35 años).
- En azoospermia persistente tras 24 meses de hCG/hMG, salvo indicación de micro-TESE (microdissección testicular para extraer espermatozoides), suspender gonadotropinas e iniciar testosterona.

Fertilidad femenina

La alteración hormonal y el daño ovárico por hierro provocan amenorrea y disminución de la función ovárica, aunque la reserva puede mantenerse. En talasemia dependiente de transfusión (TDT) los niveles de hormona antimülleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales (CFA) suelen estar reducidos.

La insuficiencia gonadal secundaria suele ser **reversible** mediante inducción de la ovulación.

Estrategias de preservación de la fertilidad⁽²⁾

- Control estricto del hierro desde la infancia (quelación eficaz).
- Detección precoz y tratamiento del hipogonadismo; inducción de la ovulación con gonadotropinas.
- Asesoramiento genético y endocrino previo a la concepción, estudio integral de la pareja.

- Pruebas genéticas preimplantacionales en parejas de alto riesgo.

Embarazo en talasemia dependiente de transfusión y no dependiente de transfusión⁽²⁻⁴⁾

El embarazo es posible y generalmente seguro con un manejo multidisciplinario (Genética, Ginecología, Endocrinología, Cardiología y Hematología). Se recomienda una evaluación clínica previa al embarazo, que se detalla en la **Tabla 1**.

Es esencial optimizar la quelación antes del embarazo, suspenderla en el primer trimestre y considerar administrar deferoxamina (DFO) en el segundo trimestre solo si existe sobrecarga cardiaca significativa.

En TDT, el embarazo presenta mayor riesgo de insuficiencia cardiaca, diabetes gestacional, preeclampsia y parto prematuro. La cesárea es más frecuente por alteraciones óseas y desproporción cefalopélvica. Se incrementa la necesidad transfusional, para mantener hemoglobina (Hb) ≈ 10 g/dL y suele aumentar el hierro cardiaco (importante monitorizar) y hepático.

En talasemia no dependiente de transfusión (TNDT)⁽⁴⁾, las formas más habituales incluyen β -talasemia intermedia, Hb E/ β -talasemia y α -talasemias intermedias. Presentan anemia crónica leve (Hb 7-10 g/dL) y mayor riesgo de aborto, prematuridad y retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). Pueden requerir transfusiones por primera vez, durante el embarazo, con riesgo de aloinmunización, que se mi-

Tabla 1. Recomendaciones en la evaluación de mujeres con talasemia que desean embarazo (I)
Asesoramiento preconcepcional

Pruebas genéticas para la pareja	• Pruebas genéticas para talasemia/hemoglobinopatías • Asesoramiento genético en caso de riesgo
Evaluación de la fertilidad	• Evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas • Evaluación de reserva ovárica (hormona antimülleriana -AMH- y/o recuento folículos antrales -CFA-) • Ecografía uterina y ovárica • Histerosalpingografía • Prueba poscoital

Evaluación clínica preconcepcional de la paciente

Evaluación de la sobrecarga de hierro	• Ferritina sérica: objetivo < 1.000 mg/L • Resonancia magnética (RM) hepática: objetivo hierro hepático < 7 mg/g peso seco • RM cardíaca: objetivo de T2* > 20 ms
Cardiología	• Ecocardiograma • Electrocardiograma • Monitor <i>holter</i> 24 horas
Hepatología	• Enzimas hepáticas y pruebas de función hepática • Ecografía abdominal
Endocrinología	• Función tiroidea • Prueba de tolerancia oral a la glucosa/fructosamina • Función suprarrenal • Niveles de vitamina D, homeostasis del calcio • Evaluación ósea con densitometría (DEXA)
Detección de infecciones	• VIH, VHC, VHB, rubeola, toxoplasmosis, sífilis

Tabla 1. Recomendaciones en la evaluación de mujeres con talasemia que desean embarazo (II)

Evaluación clínica preconcepcional de la paciente	
Medicina transfusional	• Detección de aloanticuerpos y autoanticuerpos eritrocitarios. Fenotipo y genotipo eritrocitario extendido
Evaluación del riesgo trombótico	• Historia de eventos trombóticos venosos • Esplenectomía • Antecedentes familiares de trombofilia
Revisión de la medicación	• Considerar la suspensión de quelantes, bifosfonatos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), hidroxiurea, antidiabéticos orales • Considerar el inicio de ácido fólico, vitamina D
VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana Adaptada de: Sayani FA, et al. 2023 ⁽³⁾	

nimiza con sangre fenotipada. Se pretende Hb > 8 g/dL⁽⁴⁾, para asegurar un crecimiento fetal óptimo, aunque se debe individualizar. Se incrementa el riesgo de trombosis, sobre todo en esplenectomizadas. El pronóstico fetal es bueno, aunque con mayor incidencia de bajo peso y prematuridad.

Manejo de pacientes embarazadas⁽²⁻⁴⁾ (Tabla 2)

- **Transfusión:**
 - TDT: Hb pretransfusional ≥ 10 g/L para evitar morbilidad materna y fetal.
 - TNDT: individualizar el manejo, especialmente al final del embarazo (1C).

Tabla 2. Recomendaciones para el manejo clínico de embarazadas con talasemia (I)
Cuidado durante el embarazo
Madre

Soporte transfusional	• Mantener Hb > 10 g/dL en pacientes TDT • TNDT Hb > 8 g/dL si paciente sintomática y/o retraso crecimiento intrauterino
Evaluación de sobrecarga de hierro	• Ferritina sérica mensual
Quelación	• Considerar DFO en el tercer trimestre, si hay empeoramiento de función cardíaca (TDT con T2* < 10 ms). DFO subcutánea a dosis bajas
Función cardíaca	• Ecocardiograma en cada trimestre. Control de la fracción de eyección, los signos de insuficiencia cardíaca son indicación de quelación (1B)
Función hepática	• Enzimas hepáticas y estudios de función cada trimestre
Función endocrina	• Función tiroidea cada trimestre • Test de tolerancia oral a la glucosa semana 16 y entre las semanas 18 y 24
Presión arterial	• HIE y preeclampsia: AAS desde la semana 12 a la 36
Evaluación del riesgo trombótico	• Considerar profilaxis en mujeres de alto riesgo. Esplenectomizadas con plaquetas > 600 × 10³/L, HBPM + AAS a dosis bajas

- **Hipertensión inducida por el embarazo (HIE) y preeclampsia:** riesgo aumentado en talasemia. Profilaxis con ácido acetilsalicílico (AAS) 75-150 mg/día desde semana 12 a 36.

Tabla 2. Recomendaciones para el manejo clínico de embarazadas con talasemia (II)

Fetal	
Crecimiento fetal	• Ecografía habitual y desde semana 24 más seriadas
Cuidado periparto	
Modo de parto	• Cesárea vs. parto vaginal
Anestesia	• Se prefiere epidural
Sobrecarga férrica cardiaca alta	• Considerar infusión de DFO durante el trabajo de parto
Cuidado posparto	
Evaluar riesgo trombótico	• Profilaxis HBPM 7 días después de parto vaginal, 6 semanas después de cesárea
Lactancia materna	• Recomendada
Consejos anticonceptivos	• Adecuados
Reinicio de la quelación	• Valoración individual
Apoyo psicosocial	• Durante todas las etapas

AAS: ácido acetilsalicílico; DFO: deferoxamina; Hb: hemoglobina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HIE: hipertensión inducida por el embarazo; TDT: talasemia dependiente de transfusión; TNDT: talasemia no dependiente de transfusión

Adaptada de: Sayani FA, et al., 2023⁽³⁾, y Shah FT, et al., 2024⁽²⁾

- **Quelación:**
 - Único agente recomendado: DFO en segundo y tercer trimestre.
 - Indicada si T2* cardíaco < 8-10 ms o insuficiencia cardíaca. Si T2* > 10 pero < 20 ms, evaluar el riesgo individual.

- Dosis bajas subcutáneas 4-5 días/semana desde semanas 20 a 24 (1B).
- **Trombopprofilaxis:**
 - En esplenectomizadas o plaquetas $> 600 \times 10^3/L$: HBPM + AAS dosis 75-150 mg/día (1A).
 - Considerar HBPM desde la semana 28 hasta 6 semanas posparto o durante todo el embarazo si hay factores de riesgo (2B).
 - Todas las pacientes deben recibir HBPM durante las hospitalizaciones (1B).
- **Atención intraparto⁽²⁻⁴⁾:**
 - Inducción del parto según protocolos; la cesárea se reserva para complicaciones (más frecuente en TDT por desproporción cefalopélvica)(1D).
 - En diabéticas y/o cardiopatía se prefiere cesárea.
 - Priorizar anestesia regional; evitar intubación en TDT por posibles deformidades faciales.
 - Monitorización continua de la frecuencia cardíaca fetal.
 - En TDT con sobrecarga cardíaca: administrar DFO 2 g intravenosos durante 24 horas en el parto.

Bibliografía

1. Safarinejad MR. Evaluation of semen quality, endocrine profile and hypothalamus-pituitary-testis axis in male patients with homozygous beta-thalassemia major. *J Urol*. 2008;179(6):2327-32. PMID: 18423706.
2. Shah FT, Nicolle S, Garg M, Pancham S, Lieberman G, Anthony K, Mensah AK. Guideline for the management of conception and pregnancy in thalassaemia syndromes: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2024;204(6):2194-209. PMID: 38715390.
3. Sayani FA, Singer ST, Carlberg KT, Vichinsky EP. Fertility and Pregnancy in Women with Transfusion-Dependent Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023;37(2):393-411. PMID: 36907611.
4. Lee BS, Sathar J, Sivapatham L, Lee LI. Pregnancy outcomes in women with non-transfusion dependent thalassaemia (NTDT): A haematology centre experience. *Malays J Pathol*. 2018;40(2):149-52. PMID: 30173232.

Tratamiento transfusional: manejo de la anemia

María Concepción Tenorio Núñez

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Objetivos de la transfusión

El objetivo principal de la transfusión de hematíes tanto en las talasemias dependientes de transfusión (TDT) como en las talasemias no dependientes de transfusión (TNDT) consiste en proporcionar el máximo beneficio clínico minimizando los potenciales riesgos asociados a ella.

Un régimen transfusional efectivo persigue conseguir que el paciente pueda realizar sus actividades de la vida diaria, tenga un adecuado crecimiento y desarrollo con una supresión suficiente de la hematopoyesis intra- y extramedular.

Para minimizar los riesgos asociados con la transfusión resulta fundamental que los productos transfusionales se hayan obtenido, almacenado, distribuido, prescrito y administrado de acuerdo con la normativa legal vigente y siguiendo las guías de calidad

y seguridad transfusional establecidas. Además, el proceso transfusional deberá disponer de un sistema de hemovigilancia que permita la detección y el manejo de los incidentes relacionados con la transfusión, así como poner en marcha medidas preventivas cuando sea posible.

Criterios de iniciación y objetivos de la terapia transfusional

La decisión de iniciar un régimen transfusional a largo plazo debe consensuarse con el paciente (y los padres en caso de menores) teniendo en cuenta el fenotipo clínico y los beneficios que se esperan. Una vez se inicie un programa de transfusión crónica, será imprescindible mantener la cifra objetivo de hemoglobina (Hb) pretransfusional en el rango óptimo para lograr el beneficio clínico deseado.

A la hora de iniciar un régimen transfusional crónico se tomarán en consideración los siguientes criterios⁽¹⁾:

1. Confirmación diagnóstica de talasemia.
2. Criterio de laboratorio y/o clínico:
 - Anemia con cifras de Hb < 7 g/dL en 2 ocasiones separadas entre sí por al menos 2 semanas en pacientes asintomáticos con $\beta^0\beta^0$ o $\beta^0\beta^+$ o cualquier otra combinación que se asocie con TDT.
 - Anemia sintomática significativa, retraso del crecimiento o fallo en el desarrollo, complicaciones secundarias a la hematopoyesis intramedular excesiva (fracturas patológicas, cambios faciales) y/o hematopoyesis extramedular clínicamente significativa.

La mayoría de los pacientes con genotipos más graves (TDT) comenzarán este régimen transfusional dentro de los primeros 2 años de vida. En cambio, los pacientes con TNDT podrán necesitar transfusiones esporádicas en situaciones concretas (infecciones, cirugías, otras) o durante un periodo de tiempo concreto (crecimiento puberal o desarrollo) o pueden iniciar un régimen de transfusión crónica a más largo plazo para tratar determinadas complicaciones como la hipertensión pulmonar o la hematopoyesis extramedular⁽²⁾.

La cifra de **Hb objetivo pretransfusional** recomendada para la mayoría de los pacientes es de **9,5-10,5 g/dL (grado C, clase I)**. Para conseguir este objetivo se aconseja conseguir una Hb postransfusional de 13-15 g/dL y transfundir **cada 2-5 semanas**⁽¹⁾.

Se podría considerar un objetivo pretransfusional de 10-11 g/dL en pacientes con cardiopatías, hipertensión pulmonar o hematopoyesis extramedular clínicamente significativa o en aquellos que no consiguen una supresión adecuada de la actividad medular⁽³⁾.

Los pacientes con E/ β -talasemia suelen permanecer asintomáticos con niveles de Hb hasta de 6-7 g/dL, por lo que se deben vigilar los fallos de crecimiento y la hepatoesplenomegalia⁽⁴⁾. Una vez se decida iniciar el tratamiento transfusional crónico, puede emplearse un dintel pretransfusional más bajo. La presencia de esplenomegalia progresiva debe alertarnos de la necesidad de subir ese dintel.

La anemia materna se asocia con un riesgo aumentado de crecimiento intrauterino retardado y parto

prematureo. Es importante mantener niveles pretransfusionales de 10 g/dL durante el embarazo para reducir tanto el estrés cardiovascular materno como las complicaciones fetales. En los embarazos de pacientes con TNDT puede decidirse iniciar la transfusión de forma individual (anemia materna sintomática, retraso del crecimiento) manteniendo los mismos objetivos pretransfusionales.

Antes de iniciar la terapia transfusional, se debe realizar una tipificación antigénica extendida que incluya al menos ABO, Rh (C, c, D, E) y Kell (K, k), y si es posible fenotípico y/o genotípico eritrocitario completo, este último imprescindible si existe transfusión en los últimos 4 meses. Se recomienda transfundir sangre ABO, Rh (C, c, E, e) y K compatible para evitar la aloinmunización (**grado C, clase IIa**)⁽¹⁾.

El volumen de transfusión se calculará en función del hematocrito y el número de hematíes por unidad: $[(\text{Hb deseada} - \text{Hb actual g/dL}) \times \text{peso (Kg)} \times 3] / \text{hematocrito de la unidad de hematíes} = \text{mL que transfundir}$ ⁽¹⁾.

Se deberán considerar factores de riesgo de sobrecarga de volumen asociada a transfusión a la hora de ajustar el ritmo de transfusión. El ritmo de transfusión recomendado es de 5 mL/kg/hora en niños y de 1 concentrado de hematíes (1 CH) en 90 minutos en adultos. En adultos seleccionados con > 45 kg y sin cardiopatía puede valorarse transfundir 1 CH en 1 hora. Los pacientes con anemia muy grave deben transfundirse con cautela para evitar precipitar una insuficiencia cardíaca.

Se recomienda valorar la Hb postransfusional cuando ocurran cambios inesperados tras la transfusión,

quiera evaluarse el grado de hiperesplenismo o se esté valorando cambiar el régimen transfusional por cualquier motivo.

Reacciones adversas transfusionales

La aloinmunización antieritrocitaria puede ocurrir hasta en el 10-20% de los pacientes con talasemia. Es más frecuente en los niños con inicio de la terapia transfusional después de 1-3 años en comparación con aquellos que comienzan antes del año de vida, en pacientes esplenectomizados y durante la gestación. La transfusión que respeta el fenotipo extendido reduce la tasa de aloinmunización.

Las reacciones transfusionales hemolíticas retardadas (RTHR) se caracterizan por la aparición de anemia postransfusional inesperada y malestar 5-14 días tras la transfusión. Se aconseja realizar un estudio inmunohematológico completo que incluya Coombs directo, la identificación de un posible nuevo aloanticuerpo antieritrocitario y prueba cruzada con unidades previamente transfundidas (si los tubulares están disponibles). El síndrome hiperhemolítico⁽⁵⁾ es un tipo grave de RTHR con compromiso vital que cursa con valores de Hb muy bajos con reticulocitopenia, siendo más frecuente en pacientes con transfusión intermitente. Estos pacientes suelen requerir tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas intravenosas, eritropoyetina, rituximab e incluso eculizumab y tocilizumab en los casos más graves y refractarios. Debe evitarse la transfusión en esta situación, ya que puede empeorar el cuadro.

Otras reacciones transfusionales posibles son la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, la sobrecarga de volumen asociada a la transfusión, febriles (sépticas y no sépticas), alérgicas, infecciones transmitidas por transfusión, sobrecarga férrica transfusional y la enfermedad injerto contra huésped transfusional. Su conocimiento resulta fundamental en pacientes con transfusión crónica.

Bibliografía

1. Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM, editors. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (TDT). 5th ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2025. PMID: 40367250.
2. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia. 3rd ed. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2023. PMID: 38446917.
3. Boudreaux J. Transfusion management in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2023;1527(1):42-8. PMID: 37531552.
4. Lal A. Challenges in chronic transfusion for patients with thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;(1):160-6. PMID: 33275743.
5. Jacobs JW, Stephens LD, Allen ES, Binns TC, Booth GS, Hendrickson JE, et al. Epidemiological and clinical features, therapeutic strategies and outcomes in patients with hyperhaemolysis: A systematic review. *Br J Haematol.* 2023;201(6):1025-32. PMID: 37074146.

Sobrecarga de hierro y quelación

**Valle Recasens Flores¹, Ángeles Montañés Gracia¹,
Silvia de la Iglesia Íñigo²**

¹ Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

² Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.
Las Palmas de Gran Canaria

Introducción

La sobrecarga de hierro es una complicación central en β -talasemia, tanto en la talasemia dependiente de transfusión (TDT) como en la talasemia no dependiente de transfusión (TNDT), y se relaciona de forma directa con hepatopatía crónica, cardiopatía, endocrinopatías, osteoporosis y eventos trombóticos. En la TDT el hierro procede sobre todo de las transfusiones, ≈ 200 -250 mg por concentrado de hematíes (CH), sin mecanismo fisiológico de eliminación^(1,2). En la TNDT predomina la absorción intestinal aumentada debido a la eritropoyesis ineficaz (EI) y a la supresión de hepcidina, con acumulación progresiva incluso sin transfusiones regulares⁽³⁾. La EI aumenta la producción de eritropoyetina y eritroferrona, lo que reduce

la expresión hepática de hepcidina; esto incrementa la ferroportina en enterocitos y macrófagos, y favorece la entrada continua de hierro al plasma, la aparición de hierro no unido a transferrina (*non-transferrin bound iron* -NTBI-) y un *pool* de hierro lábil muy tóxico para el hígado, el corazón y las glándulas endocrinas. El NTBI es altamente reactivo, alternando entre dos estados, Fe^{3+} y Fe^{2+} , y este último provoca la generación de radicales libres nocivos que dañan muchos tejidos a menos que sean eliminados o amortiguados por un quelante. Estos radicales libres pueden dañar las membranas lipídicas, los orgánulos y el ADN, provocando la muerte celular y la generación de fibrosis. El NTBI también aumenta el riesgo de infecciones y neoplasias⁽⁴⁾.

Monitorización de la sobrecarga de hierro⁽¹⁻³⁾

- La **ferritina sérica (FS)** es el marcador más utilizado por su sencillez, aunque se ve influida por la inflamación y en la TNDT infraestima la sobrecarga hepática.
 - En TDT suele monitorizarse cada 2-3 meses y valores repetidos ≥ 1.000 ng/mL tras 10-20 CH orientan al inicio de la quelación.
 - En TNDT la ferritina de 800 ng/mL se emplea como umbral práctico si no se dispone de resonancia magnética (RM).
- La **concentración hepática de hierro** (*liver iron concentration* -LIC-) **por RM** T2/T2* o técnicas R2 es el mejor estimador de las reservas corporales totales. Se ha demostrado que es superior a la

biopsia hepática para observaciones seriadas de LIC⁽⁴⁾.

- Reservas totales de hierro en el organismo en mg de hierro/kg de peso corporal = $10,6 \times \text{LIC}$ en mg/g de peso seco (ps).
- En TDT, $\text{LIC} > 7 \text{ mg Fe/g ps}$ se asocia a más hepatopatía y $> 15 \text{ mg/g ps}$ a cardiopatía.
- En TNDT, $\text{LIC} \geq 5 \text{ mg Fe/g ps}$ se correlaciona con trombosis, hipertensión pulmonar, osteoporosis, úlceras maleolares y endocrinopatías.
- La **concentración de hierro miocárdico** (*myocardial iron concentration* –MIC–) se evalúa mediante RM miocárdica T2*. El control mediante T2* se ha validado internacionalmente y se recomienda el control anual en pacientes con múltiples transfusiones, en riesgo de desarrollar sobrecarga miocárdica.
 - La relación entre la MIC y el T2* es: $\text{MIC en mg/g ps} = 45 \times (\text{mT2* en ms}) - 1,22$.
 - Valores de $\text{T2*} < 20 \text{ ms}$ indican siderosis significativa y $< 10 \text{ ms}$ se asocian con riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca.
 - En TDT se recomienda RM cardíaca seriada (6-24 meses según el riesgo).
 - En TNDT se reserva a pacientes con exposición transfusional importante o cardiopatía.
- Monitorización de **otras funciones orgánicas y daños mediados por el hierro**: función hepática, renal, cardíaca (ecocardiograma) y endocrina (tiroides, gonadal, paratiroides, glucosa, densidad mineral ósea) para detectar precozmente el daño por hierro y ajustar la quelación⁽¹⁻⁴⁾.

Tipos de quelantes y mecanismos (Tabla 1)

Los 3 quelantes disponibles son deferoxamina (DFO), deferiprona (DFP) y deferasirox (DFX), con perfiles complementarios.

- DFO es un quelante hexadentado hidrofílico de vida media corta que se administra por vía subcutánea o intravenosa en infusiones de 8-12 horas, 5-7 días/semana: resulta muy eficaz en el hígado y el corazón, pero la vía parenteral y la toxicidad oculoauditiva y ósea limitan su uso a pacientes motivados o a escenarios de rescate cardíaco.
- DFP es un quelante bidentado lipofílico oral, en 3 dosis/día, con excelente penetración miocárdica y demostrada mejoría de T2* y la función ventricular. Riesgo de agranulocitosis y neutropenia, precisando hemogramas semanales⁽²⁻⁴⁾.
- DFX es un quelante tridentado lipofílico con vida media de 12-16 horas que se administra una vez al día, proporcionando cobertura continua frente al hierro no unido a transferrina. Reduce la LIC y la FS de forma dependiente de la dosis, mejora T2* y es el único aprobado específicamente para TNDT. Promueve la excreción de hierro principalmente por las heces. La formulación en comprimidos recubiertos con película se asocia con mejor tolerancia gastrointestinal. Su toxicidad principal es renal (aumento de creatinina, proteinuria) y hepática (citólisis), por lo que necesita monitorización estrecha de la creatinina, el filtrado glomerular, la proteinuria y las transaminasas.

Tabla 1. Características clínicas de los quelantes⁽⁴⁾

	Deferoxamina	Deferiprona	Deferasirox
Vía de administración	Subcutánea, intramuscular o intravenosa	Oral	Oral
Frecuencia de uso	8-15 h, 5-7 días/semana	2-3 tomas/día	1 toma/día
Dosis	20-60 mg/kg/día	75-100 mg/kg/día	14-28 mg/kg/día
Efectos adversos	Ocular, auditivo, óseo, reacciones locales y riesgo de sobrequelación	Agranulocitosis, neutropenia, síntomas gastrointestinales, artralgias	Síntomas gastrointestinales, aumento de creatinina y enzimas hepáticas
Embarazo	Contraindicado (ha sido empleada en el tercer trimestre)	Contraindicado	Contraindicado
Precauciones	Monitorizar la ferritina y, si descenso a < 100 ng/mL, reducir dosis Monitorización regular de audiometría y oftalmológica	Medición de neutrófilos antes del inicio y monitorización semanal	Monitorización de creatinina las primeras semanas tras inicio o aumento de dosis y luego mensualmente Monitorizar proteinuria y función hepática regularmente

Las dosis son orientativas; ajustar siempre a la concentración hepática de hierro, la ferritina, la carga transfusional y la tolerancia⁽⁴⁾

Quelación en talasemia dependiente de transfusión

Indicaciones de inicio

En TDT se recomienda iniciar la quelación cuando se cumpla al menos uno de los siguientes criterios:

- Haber recibido unos 10-20 CH (≈ 100 mg/kg de hierro acumulado)^(1,2).
- FS mantenida ≥ 1.000 ng/mL^(1,2).
- LIC > 3 mg Fe/g ps⁽²⁾.

Elección del quelante inicial en talasemia dependiente de transfusión

- En niños pequeños (2-5 años): indicación en primera línea de DFO subcutánea nocturna (20-40 mg/kg/día, 5-6 días/semana) y en segunda línea DFX oral (≈ 14 -20 mg/kg/día), en función de la adherencia, la toxicidad y los recursos^(1,2).
- En niños > 6 años: indicación en primera línea de DFX oral (≈ 14 -20 mg/kg/día)⁽⁴⁾.
- En adolescentes y adultos:
 - DFX suele ser la primera elección, con inicio a dosis de 14 mg/kg/día (21 mg/kg/día en pacientes con > 4 CH/mes y 7 mg/kg/día si < 2 CH/mes). Ajustes de dosis de 3,5 a 7 mg/kg/día, adaptados a la respuesta individual.
 - DFO se reserva para situaciones de imposibilidad de vía oral o siderosis cardiaca grave.
 - DFP se usa como alternativa cuando existe mala respuesta o intolerancia a otros quelantes, sobre todo en pacientes con alto riesgo cardíaco⁽²⁾.

Ajuste de dosis y objetivo

- Objetivo de **balance férrico neutro** cuando hay sobrecarga leve y **negativo** si LIC y FS son muy elevadas⁽²⁾.
- Con DFX, 14-28 mg/kg/día en dosis única suele mantener estable el hierro en pacientes con carga transfusional estándar.
- Con DFO, 50 mg/kg/día 5 veces/semana reduce la LIC ≈ 5 mg/g en un año; mayores dosis o infusión continua son necesarias en sobrecarga cardíaca⁽²⁾.

El ajuste se hace según: FS trimestral, LIC por RM cada 6-24 meses (según el nivel) y T2* cardíaco en función del riesgo y los hallazgos^(1,2).

La quelación excesiva puede ser un problema, especialmente en niños o cuando las dosis no se modifican según la edad o el nivel de sobrecarga de hierro. Debido a ello, las directrices son conservadoras, recomendando en general no iniciar el tratamiento hasta niveles de ferritina de 1.000 ng/mL y con ajuste a la baja de la dosis de quelación por debajo de este valor.

Quelación en talasemia no dependiente de transfusión

En TNDT el inicio se basa en la LIC y la edad más que en la FS. Se recomienda el cribado a partir de los 10 años e instaurar quelación con una LIC ≥ 5 mg Fe/g ps o, si no se dispone de RM, ferritina ≥ 800 ng/mL mantenida⁽³⁾.

Elección del quelante y su dosis en talasemia no dependiente de transfusión

- El fármaco de elección es DFX oral, comenzando en torno a 7 mg/kg/día y ajustando hasta 20-30 mg/kg/día según la LIC, la ferritina y la tolerancia; el objetivo es lograr una LIC < 3 mg/g y una ferritina $\approx$ 300 ng/mL, momento en el que puede suspenderse la quelación y seguir con controles periódicos.
- DFO y DFP quedan como alternativas de segunda línea cuando DFX no es posible^(2,4).

Terapéutica combinada y ajustes

La terapia combinada se usa cuando la monoterapia no permite alcanzar los objetivos o existen patrones de distribución desfavorables (por ejemplo, siderosis cardiaca marcada).

- La combinación más respaldada es DFO continua + DFP, especialmente indicada en TDT con $T2^* < 10$ ms o insuficiencia cardiaca: DFO 50-60 mg/kg/día en infusión casi continua y DFP 75-100 mg/kg/día, con estrecha vigilancia de la toxicidad.
- También se emplean combinaciones o esquemas secuenciales que incluyen DFX (DFX + DFO o DFX + DFP) en sobrecargas hepáticas muy elevadas o cuando la respuesta cardiaca es lenta, siempre con una evidencia menos sólida que la monoterapia y la necesidad de una monitorización intensiva^(2,4).

Sobrecarga cardiaca y combinaciones

En TDT con sobrecarga cardiaca ($T2^* < 20$ ms) o disfunción ventricular, la prioridad es la quelación intensiva^(1,2).

- Cardiopatía estable o solo $T2$ bajo^{*(1,2)}:
 - DFP en monoterapia (75-100 mg/kg/día) ha demostrado mejorar $T2^*$ cardiaco y la fracción de eyección más que DFO a las dosis estándar.
 - DFX a dosis altas (28 mg/kg/día) mejora progresivamente $T2^*$ en 2-3 años.
- Insuficiencia cardiaca por hierro:
 - **Combinación DFO + DFP**: DFO en infusión continua 24 h (50-60 mg/kg/día) + DFP 75-100 mg/kg/día es el esquema más recomendado^(1,2).
 - En casos muy graves se combina DFO intravenosa continua con intensificación posterior con DFX cuando se estabiliza la función cardiaca⁽¹⁾.
- Combinación DFX + DFO o DFX + DFP:
 - DFX + DFO se ha utilizado en sobrecargas extremas para acelerar el descenso de LIC y mejorar $T2^*$ ⁽²⁾.
 - Esquemas secuenciales DFP-DFX (por ejemplo, DFP 4-5 días y DFX 2-3 días por semana) mantienen un buen control hepático y cardiaco con una tolerancia aceptable⁽²⁾.

En todos los contextos, se debe ajustar la dosis a la tasa de entrada de hierro (mg/kg/día) y reducirla a medida que descienden la ferritina y la LIC, para evitar sobrequelación y toxicidad. La adherencia continuada a la quelación se considera tan importante

como el fármaco elegido: los estudios de TDT y TNDT muestran que el mantenimiento de niveles controlados de ferritina y LIC se asocia con menor cardiopatía, cirrosis y otras complicaciones, y a una supervivencia claramente mejor^(1,2,4).

Bibliografía

1. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemias. N Engl J Med. 2021;384(8):727-43. PMID: 33626255.
2. Cappellini MD, Scaramellini N, Leoni S, Motta I. Iron Chelation Therapy. Adv Exp Med Biol. 2025;1480:361-70. PMID: 40603802.
3. Shash H. Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: A Panoramic Review. Medicina (Kaunas). 2022;58(10):1496. PMID: 36295656.
4. Thalassaemia International Federation (TIF). Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Thalassaemia. Nicosia (Cyprus): TIF; 2025.

Presente y futuro del tratamiento farmacológico de la talasemia dependiente de transfusión y la talasemia no dependiente de transfusión. Selección de pacientes para ensayos clínicos

**Eduardo José Salido Fierrez¹,
María Sánchez Villalobos¹, Silvia de la Iglesia Iñigo²**

¹ Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

² Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.
Las Palmas de Gran Canaria

Introducción

En los pacientes con talasemia no dependiente de transfusión (TNDT) y talasemia dependiente de transfusión (TDT), el grado de anemia se correlaciona con el riesgo de morbilidad y mortalidad. Así,

tanto niveles de hemoglobina (Hb) inferiores a 10 g/dL como cada descenso de 1 g/dL en la concentración de Hb aumentan este riesgo⁽¹⁾.

Hasta hace poco, el régimen hipertransfusional era la única opción para conseguir mejorar el nivel de Hb en los pacientes con TDT. El trasplante y la terapia génica, en caso de no disponer de un donante HLA idéntico, son opciones curativas para estos pacientes. Sin embargo, no todos son elegibles para estos tratamientos, a lo que hay que añadir que en muchas partes del mundo los recursos son limitados no solo para acceder a estas terapias, sino también para recibir un soporte transfusional adecuado. En el caso de los pacientes con TNDT, en los que estos tratamientos no están indicados, hasta hace poco no disponíamos de ninguna terapia aprobada dirigida a mejorar los niveles de Hb y prevenir complicaciones futuras. Por tanto, el tratamiento farmacológico, en los pacientes con TDT y TNDT es una clara necesidad no cubierta^(1,2).

El objetivo fundamental de la terapia farmacológica debe ser mejorar el nivel de Hb que, en los pacientes con TDT, se debe traducir en una menor necesidad de transfusiones, lo que llevará a un descenso de la sobrecarga férrica y de las necesidades de tratamiento quelante. En los pacientes con TNDT y Hb inferior a 10 g/dL, el objetivo es aumentarla en al menos 1 g/dL, suficiente para prevenir el desarrollo de complicaciones futuras y mejorar la calidad de vida⁽¹⁾.

Tratamientos dirigidos contra la eritropoyesis ineficaz

Agentes de maduración eritroide

Inhibidores de la señalización de la vía de las activinas

Luspatercept es un agente estimulador de la diferenciación eritroide y es el único fármaco modulador de la enfermedad aprobado en la actualidad. Actúa inhibiendo la señalización aberrante Smad2/3 que existe en la talasemia, mejorando la eritropoyesis en la etapa tardía.

La eficacia y la seguridad de luspatercept fue evaluada en el ensayo *BELIEVE*, un ensayo fase III, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo. El ensayo incluyó 336 pacientes con TDT que se asignaron aleatoriamente (2:1) para recibir luspatercept (1,0 mg/kg, con ajuste de dosis progresiva hasta 1,25 mg/kg) o placebo cada 3 semanas durante al menos 48 semanas, además del mejor tratamiento sintomático. El ensayo alcanzó los objetivos, demostrando una reducción transfusional $\geq 33\%$ en el 70,5% y $\geq 50\%$ en el 40,2% de los pacientes con un buen perfil de seguridad, por lo que primero la U.S. Food and Drug Administration (FDA, 2019) y posteriormente la European Medicines Agency (EMA, 2020) le concedieron su aprobación para el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con β -talasemia que requieren transfusiones. Se ha descrito una mejor respuesta en los pacientes con genotipo no β^0/β^0 . Así mismo, se objetivó un descenso temprano de los

niveles de ferritina, no siempre proporcional a la disminución transfusional, y sin cambios significativos en la concentración hepática y cardíaca de hierro⁽²⁾.

Dentro de los acontecimientos adversos (AE) frecuentes (> 5%) se encuentran dolores óseos y articulares, cefalea, astenia, fatiga e hipertensión arterial. Menos frecuentemente se ha observado hiperuricemia, edemas, aumento de la frecuencia cardíaca, parestesias, disestesias e irregularidades menstruales. La incidencia de eventos tromboembólicos es baja y es más frecuente en pacientes esplenectomizados o con otros factores de riesgo. Así mismo, se recomienda la realización de técnicas de imagen antes de iniciar el tratamiento para descartar la existencia de hematopoyesis extramedular, dado que hay datos que sugieren que luspatercept, al menos inicialmente, aumenta tanto la eritropoyesis eficaz como la ineficaz, con la posibilidad de empeoramiento o aparición de nuevas masas de hematopoyesis extramedular.

En estudios en la vida real, a pesar de confirmarse estos datos de eficacia, destaca la gran tasa de abandono debido, según los autores, a la ansiedad e inseguridad que les causa a los pacientes abandonar su esquema de transfusiones habitual⁽³⁾.

Los datos del seguimiento a largo plazo de *BELIEVE* muestran un mayor porcentaje de pacientes tratados con luspatercept que mejoran las cifras de ferritina sérica y tienen una tendencia a reducir el tratamiento quelante.

Está en marcha un ensayo en fase II en pacientes pediátricos y adolescentes con TDT. De momento, no

hay datos de eficacia, pero parece que en cuanto a seguridad muestra un perfil consistente con el observado en adultos.

Luspatercept también se ha evaluado en pacientes adultos con β -TNDT en el ensayo *BEYOND*, fase II, aleatorizado (2:1), multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de luspatercept en 145 pacientes, con una concentración de Hb de ≤ 10 g/dL. El ensayo alcanzó su criterio de valoración principal, con un 77,1% de los pacientes en el grupo de luspatercept que alcanzaron un aumento medio de la Hb de al menos 1 g/dL. También se objetivó una mejoría en el cansancio/debilidad (escala *non-transfusion-dependent beta-thalassaemia-patient-reported outcome tiredness/weakness* -NTDT-PRO T/W-), aunque no fue significativa.

Basándose en estos datos, luspatercept fue aprobado para esta indicación en Europa en 2023 (pero no en Estados Unidos). Su uso está recogido en las guías de tratamiento internacionales y recomendaciones de expertos, especialmente para pacientes con un nivel de Hb inferior a 10 g/dL y/o síntomas relacionados con anemia, para lograr aumentos de hemoglobina de 1 g/dL o superiores⁽⁴⁾.

Activadores de piruvato cinasa

Mitapivat es un agente oral activador de la enzima glucolítica piruvato cinasa. En los eritroblastos y hematíes talasémicos, el desbalance de cadenas ocasiona una eritropoyesis ineficaz (EI) y hemólisis, haciendo que el suministro normal de ATP sea insuficiente para

mantener la homeostasis intracelular. El incremento de ATP mejora no solo el nivel de Hb, sino también los marcadores de hemólisis, la sobrecarga de hierro, la EI y la supervivencia de los hematíes circulantes.

ENERGIZE y *ENERGIZE-T* son dos ensayos fase III, multicéntricos, aleatorizados (2:1), doble ciegos y controlados con placebo, en los que se ha evaluado la eficacia y la seguridad de mitapivat (100 mg por vía oral, 2 veces al día) en adultos con TNDT y TDT, respectivamente, con diversos genotipos α y β : β -talasemia con o sin mutaciones de α -globina, Hb E/ β -talasemia o α -talasemia (enfermedad de Hb H)^(2,4).

En ensayo *ENERGIZE* incluyó 194 pacientes adultos con TNDT que no recibían transfusiones regulares con Hb ≤ 10 g/L. El 42% de los pacientes que recibieron mitapivat lograron un aumento medio de la Hb de 1,56 g/dL. También se demostró una mejoría significativa en las escalas de fatiga (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* -FACIT-F- y *patient global impression of change* -PGIC-), en los marcadores de hemólisis (bilirrubina indirecta, lactato deshidrogenasa -LDH- y haptoglobina) y eritropoyesis (reticulocitos y eritropoyetina)^(2,4).

El ensayo *ENERGIZE-T* incluyó 258 pacientes con TDT. El objetivo principal fue la reducción de la carga transfusional, definida como una reducción $\geq 50\%$ en las unidades transfundidas, junto con una reducción de al menos 2 unidades en cualquier periodo consecutivo de 12 semanas, durante el periodo central (doble ciego) de 48 semanas, que alcanzaron el 30,4% de los pacientes (frente a 12,6% del grupo placebo). Cabe reseñar que el 10% de los pacientes

lograron la independencia transfusional (IT) (definida como ausencia de transfusiones durante ≥ 8 semanas consecutivas), de los cuales 3 no recibieron ninguna transfusión durante el periodo doble ciego^(2,4).

Los AE más frecuentes fueron cefalea, insomnio inicial, náuseas, infección respiratoria de vías altas, diarrea y fatiga, pero en general, la incidencia fue similar en los pacientes tratados con mitapivat y placebo.

Hubo un 4,7% (14 pacientes) con mitapivat con AE graves que obligaron a interrumpir el tratamiento en los dos estudios. Destacan 5 casos de lesión hepatocelular aguda durante los primeros 6 meses de exposición al fármaco. Las pruebas hepáticas mejoraron tras la interrupción de mitapivat.

Mitapivat ha sido aprobado recientemente (22 de mayo de 2026) por la EMA para el tratamiento en adultos con talasemia TDT y TNDT alfa y beta. La **Tabla 1** resume los ensayos clínicos fase III con luspatercept y mitapivat y la situación regulatoria actual.

Actualmente, se están diseñando 2 ensayos pediátricos fase III, doble ciegos, aleatorizados y controlados con placebo, pendientes de reclutamiento para pacientes con TDT (AG348-C-029, *ENERGIZEKids-T*) y para pacientes con TNDT (AG348-C-028, *ENERGIZEKids*).

Etavopivat (FT-4202), un activador selectivo de la isoenzima PK-R. Se ha evaluado en el ensayo *GLADIOLUS*, un estudio fase II, abierto, de un solo grupo, en pacientes con TDT, TNDT y anemia falciforme, recientemente completado. No hay resultados publicados, pero ya se están planificando ensayos fase III tanto en pacientes adultos con TDT y TNDT (*GLADIOLUS-2* y *GLADIOLUS-3*) como en niños (*GLADIOLUS-KIDS*).

Tabla 1. Ensayos clínicos fase III y situación regulatoria de los nuevos tratamientos farmacológicos en talasemia								
Agente	Ensayo	Diseño	Estatus	Pacientes	Genotipos	EMA	FDA	España
Luspatercept	BELIEVE (NCT02604433)	Fase III	Cerrado	TDT adultos	β-TDT	Sí	Sí	Financiado
	BEYOND (NCT03342404)	Fase III	Cerrado	TNDT adultos	β-TNDT	Sí	No	No financiado
Mitapivat	ENERGIZE-T (NCT04770779)	Fase III	Activo (open- label extension period)	TDT adultos	• β-talasemia con o sin mutaciones de α-globina • Hb E/β-talasemia • α-talasemia (Hb H)	SÍ	No	No financiado
	ENERGIZE (NCT04770753)	Fase III	Activo (open- label extension period)	TNDT adultos				
Hb: hemoglobina; TDT: talasemia dependiente de transfusión; TNDT: talasemia no dependiente de transfusión								

Otros

Los inhibidores de JAK-2 (ruxolitinib) han demostrado en un ensayo fase IIa en pacientes adultos con TDT disminuir el tamaño del bazo; sin embargo, no modifican la Hb ni los parámetros relacionados con el hierro, por lo que no se prosiguió con su desarrollo clínico. Bitopertina, un inhibidor selectivo de molécula pequeña del transportador de glicina 1 (GlyT1), se evaluó en un ensayo fase II en pacientes con TNDT, pero los resultados fueron negativos⁽²⁾.

Modificadores del metabolismo del hierro

En los pacientes con talasemia existe una relación bidireccional entre la desregulación del hierro y la EI. La EI conduce a una sobrecarga de hierro debido a la reducción de hepcidina que incrementa el transporte de hierro mediado por ferroportina, fomentando la absorción intestinal y la liberación de los macrófagos.

Restablecer los niveles de hepcidina mejora tanto la disponibilidad de hierro como la EI, por lo que modular el eje hepcidina-ferroportina es una estrategia atractiva para mejorar la EI y reducir el daño por sobrecarga de hierro, que se ha abordado desde diferentes enfoques⁽²⁾.

Los **análogos de la hepcidina (minihepcidinas)** son péptidos cortos que imitan la actividad de la hepcidina endógena. En modelos murinos mejoran la EI, la anemia y la sobrecarga de hierro, pero los resultados en pacientes con talasemia no han sido alentadores. Tanto LJPC-401 (ensayo LJ401-BT01) como rusfertida

(ensayo *TRANSCEND*) se terminaron prematuramente por ausencia de eficacia⁽²⁾.

Otro enfoque consiste en aumentar la síntesis hepática de hepcidina mediante la **supresión de TMPRSS6** (proteasa de serina transmembranaria 6 o matriptasa-2), que suprime la síntesis de hepcidina mediante la desactivación de la hemojuvelina. La inhibición de TMPRSS6 empleando ARN pequeños de interferencia (siRNA) u oligonucleótidos antisentido (OAS) se ha utilizado eficazmente para estimular la expresión de hepcidina, reducir la carga de hierro, mejorar la EI y disminuir la hemólisis en modelos murinos. Para ello, se diseñaron 2 ensayos clínicos. El primero, el ensayo *GEMINI II*, un fase I cuyo objetivo era investigar el papel de SLN124, un siRNA dirigido contra el ARNm de TMPRSS6, en pacientes adultos con TNDT. El segundo es un fase IIa con el OAS subcutáneo sapablursen (*IONIS-TMPRSS6-LRx*) en adultos con TNDT. Ambos se interrumpieron por razones estratégicas de la compañía, que se redirigió hacia la policitemia vera, deteniéndose el desarrollo clínico en talasemia⁽²⁾.

Un enfoque novedoso es la **inhibición directa del receptor de ferroportina**. Vamifeport es el primer inhibidor de ferroportina oral en desarrollo clínico. En el ensayo IIa VITHAL en pacientes con β -TNDT, los datos preliminares demostraron un perfil de seguridad favorable y efectos prometedores sobre el hierro sérico y la saturación de transferrina, pero no efectos clínicamente significativos en el nivel de Hb. Estaba previsto iniciar un fase IIb en pacientes con TDT (*VIT-2763-Thal-203*), pero se canceló por razones estratégicas del promotor⁽²⁾.

La administración exógena de **apotransferrina** ha demostrado en modelos murinos mejorar el metabolismo del hierro, la EI y aumentar la producción de Hb; sin embargo, en pacientes con TNDT y TDT (estudio AIM) los resultados han sido negativos⁽²⁾.

Igualmente, existen datos positivos a nivel preclínico con los **inhibidores de eritroferrona**, pero siguen siendo estrategia experimental.

En el futuro es posible que se necesiten datos sobre combinaciones de varios agentes dirigidos a la EI para comprender el enfoque ideal y controlar completamente o revertir el proceso fisiopatológico subyacente.

Hidroxiurea y eritropoyetina

Los datos disponibles en la actualidad muestran que no existe evidencia suficiente ni ensayos aleatorizados para recomendar de forma generalizada el uso de hidroxiurea o eritropoyetina en los pacientes con talasemia. En todo caso, deben ser decisiones individualizadas.

Selección de pacientes para ensayos clínicos

En la selección de pacientes para futuros ensayos clínicos debemos tener en cuenta diferentes aspectos, como las necesidades transfusionales (TDT o TNDT), los niveles de Hb (< 10 g/dL), el genotipo y la presencia de complicaciones como sobrecarga de hierro. Es crucial la capacidad de adherencia al protocolo y la disposición para cambiar el esquema de transfusiones.

Los ensayos deben incluir tanto adultos como niños y, en el futuro, considerar combinaciones terapéuticas para abordar eficazmente los diferentes aspectos fisiopatológicos subyacentes.

Bibliografía

1. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018;391(10116):155-67. PMID: 28774421.
2. Bou-Fakhredin R, Kuo KHM, Taher AT. Emerging Therapies in β -Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023;37(2):449-62. PMID: 36907614.
3. Origa R, Ganesin B, Zappu A, Denotti AR, Di Giorgio MA, Sciortino R, et al. Luspatercept for Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia: Real-World Experience in a Large Cohort of Patients From Italy. *Am J Hematol*. 2025;100(9):1651-5. PMID: 40590626.
4. Musallam KM, Sheth S, Cappellini MD, Kuo KHM, Kattamis A, Aydinok Y, et al. Luspatercept versus mitapivat for non-transfusion-dependent β -thalassemia: Dare to compare? *Hemasphere*. 2025;9(7):e70165. PMID: 40657307.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Salvador Payán Pernía

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Candidatos

- **Niños:** en niños con talasemia dependiente de transfusiones (TDT), el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) debe plantearse cuando se establece la dependencia transfusional, antes del desarrollo de complicaciones por sobrecarga férrica. Según datos de la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), por debajo de los 14 años se obtienen los mejores resultados (**Tabla 1**), aunque este umbral baja a 7 años en los datos del Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), con un marcado empeoramiento en el grupo de 16 a 25 años⁽¹⁾.
- **Sobrecarga férrica:** la clasificación de riesgo de Pesaro, basada en 3 factores (quelación irregular antes del trasplante, hepatomegalia > 2 cm bajo el

Tabla 1. Resultados del trasplante de hermano HLA-idéntico según la edad del receptor

Pacientes		Supervivencia global a los 2 años	Supervivencia libre de talasemia a los 2 años
< 2 años	66	0,95 ± 0,03	0,93 ± 0,03
2-< 5 años	266	0,94 ± 0,02	0,86 ± 0,03
5-< 10 años	352	0,90 ± 0,02	0,83 ± 0,02
10-< 14 años	197	0,96 ± 0,02	0,86 ± 0,03
14-< 18 años	97	0,82 ± 0,04	0,74 ± 0,05
> 18 años	82	0,80 ± 0,05	0,76 ± 0,05
Valor de p (para tendencia)		< 0,001	< 0,001

Datos del registro de la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), trasplantes realizados entre 2000 y 2010⁽¹⁾

reborde costal y fibrosis portal pretrasplante) refleja indirectamente el impacto tóxico de la exposición mantenida a especies reactivas del hierro y predice el riesgo solo en niños, porque probablemente los adultos ya habían estado expuestos un largo periodo⁽²⁾. La menor toxicidad de los regímenes de acondicionamiento por la progresiva sustitución de ciclofosfamida por fludarabina ha difuminado las diferencias entre las categorías de Pesaro, salvo por los pacientes con sobrecarga más grave⁽¹⁾. En pacientes con una quelación inadecuada, la quelación intensiva previa al TPH no parece justificada, excepto si se dispone de

tiempo suficiente para corregir la sobrecarga férrica y permitir la recuperación tisular⁽²⁾.

- **Adultos:** la mayor parte de la experiencia en TPH corresponde a niños (**Tabla 1**). La situación clínica de los adultos con TDT ha mejorado notablemente respecto a los datos disponibles y los resultados en adultos bien quelados podrían ser distintos^(2,3).
- **Esplenectomía pretrasplante:** en un pequeño estudio retrospectivo, se asoció a un injerto más rápido (sin diferencias en cuanto a fallo del injerto) y a una reducción de la transfusión en los primeros 100 días, pero también a una menor supervivencia debida sobre todo a infecciones peritrasplante. Pese a las limitaciones del estudio, estos datos sugieren que no debe realizarse de forma rutinaria. Aumentar la carga transfusional en las semanas previas al trasplante puede reducir el tamaño del bazo y, secundariamente, las necesidades transfusionales⁽³⁾.

Evaluación pretrasplante

El riesgo de **infertilidad** debe discutirse con los progenitores y/o el paciente desde el principio. Los pocos casos y las diferentes combinaciones de fármacos, entre otros factores, limitan la cuantificación del riesgo y las conclusiones consistentes. En varones y mujeres pospúberes debe ofrecerse la criopreservación de esperma y de ovocitos. En mujeres prepúberes, debe ofrecerse la criopreservación de tejido ovárico, mientras que la de tejido testicular se considera investigacional.

Además de las evaluaciones recomendadas antes de todo TPH⁽⁴⁾, se recomienda revisar la afectación multiorgánica asociada a la talasemia, según se recoge en otros capítulos de esta guía, y debe prestarse particular atención a la **sobrecarga férrica**. La ferritina puede no reflejarla bien y se recomienda realizar resonancia magnética (RM) T2* hepática y, en pacientes con antecedente de sobrecarga, elastografía (FibroScan®) para valorar la fibrosis hepática⁽³⁾.

El estudio de **anticuerpos anti-HLA** contra el donante puede estar particularmente indicado si no es un hermano HLA-idéntico, pues aumentan el riesgo de fallo del injerto.

Donante

En la **Tabla 2** se recogen los resultados según el tipo de donante. Los resultados con un **donante no emparentado con identidad HLA 10/10** son casi tan buenos como con un **hermano HLA-idéntico** y ambas opciones deben considerarse estándares^(1,3). Así lo corroboran los datos recientemente publicados por el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH): la supervivencia global a los 2 años, la supervivencia libre de talasemia y la supervivencia libre de enfermedad injerto contra receptor (EICR) crónica fueron del 98, el 92,2 y el 82,7%, respectivamente, sin diferencias entre los dos tipos de donantes. El riesgo de rechazo puede reducirse seleccionando donantes no emparentados sin disparidades no permisivas en el *locus* HLA-DPB1 en dirección huésped versus injerto⁽³⁾,

Tabla 2. Resultados del trasplante según el tipo de donante

Donante	Hermano HLA- idéntico	Otro familiar HLA- idéntico	Familiar con identidad HLA parcial	No emparentado	
				HLA 10/10	HLA <10/10
Supervivencia global	91,8%	88,3%	85,3%	93,2%	81,4%
Supervivencia libre de evento	83,0%	79,5%	62,4%	85,7%	68,0%
Recurrencia de la talasemia	8,8%	8,8%	22,9%	7,5%	13,4%
Mortalidad sin recurrencia	8,1%	11,6%	14,6%	6,7%	18,5%
EICR aguda	6,6%	9,3%	3,1%	12,7%	14,2%
EICR crónica	13,1%	15,9%	9,3%	15,0%	17,8%

Datos del registro de la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) de 2.891 trasplantes realizados entre los años 2000 y 2017⁽³⁾

EICR: enfermedad injerto contra receptor

aunque la ciclofosfamida postrasplante elimina este mayor riesgo.

El **TPH haploidéntico** puede ampliar la opción de trasplante a casi todos los pacientes, pero históricamente se ha asociado con mayor mortalidad y con una reducción del injerto a largo plazo. Sin embargo, las nuevas técnicas de depleción TCR $\alpha\beta$ /CD19+ y la introducción de la ciclofosfamida postrasplante han aproximado los resultados a los de donante compatible⁽¹⁾. Destacan los datos en 83 pacientes (edad mediana: 12 años; rango: 1-28) con una plataforma que incluye una fase de inmunosupresión seguida de un

acondicionamiento mieloablativo y ciclofosfamida postrasplante; la supervivencia global y libre de evento fue del 96%, sin fallos del injerto⁽³⁾.

En España, la fecundación *in vitro* y el **diagnóstico genético preimplantacional** (DGP) para tener un hijo sano y HLA-idéntico al hermano candidato para el trasplante es factible y algunos centros disponemos de experiencia exitosa. En TDT, la probabilidad de que un embrión cumpla ambos requisitos es del $25\% \times 75\% \approx 19\%$. El TPH puede realizarse con sangre del cordón umbilical o, más tardíamente, a partir de médula ósea, o combinándolas. Esta estrategia debe valorarse en el seno de equipos multidisciplinarios y plantearse a los progenitores cuanto antes si no se encuentra donante compatible.

Las personas con **rasgo talasémico** pueden ser donantes⁽⁴⁾.

Fuente de células madre

- La **médula ósea** es la fuente prioritaria⁽¹⁾, ya que cuando las células progenitoras se obtienen de sangre periférica el producto está enriquecido con linfocitos T y se ha asociado con mayor riesgo de EICR. Además, este hecho está ligado a un efecto injerto contra leucemia que no se requiere en TDT. Debe tenerse en cuenta la relación de peso entre el donante y el receptor (se recomienda obtener entre 2 y 4×10^8 células nucleadas/kg de peso del receptor): existen fórmulas para calcular la celularidad "esperable" antes de la aspiración⁽⁴⁾.

- La sangre de **cordón umbilical** de hermano HLA-idéntico ofrece resultados similares o mejores que la médula y se ha asociado a menos EICR; los resultados con la de donante no emparentado son más dispares y escasos, y se considera investigacional. Para permitir la reconstitución de la médula, el grupo Eurocord recomienda infundir al menos $3,5 \times 10^7$ células nucleadas/kg, aunque en el contexto de hermano HLA-idéntico la dosis infundida no afectó al resultado en una gran serie de la EBMT. Si la celularidad del cordón del hermano no es suficiente, puede asociarse a médula ósea⁽⁴⁾.
- La **sangre periférica** debe reservarse para cuando las anteriores fuentes no son posibles. Con las mejoras en la profilaxis de la EICR los resultados han mejorado. Por ejemplo, en la experiencia turca no se obtuvieron diferencias cuando el donante era no emparentado⁽¹⁾.

Acondicionamiento

El tratamiento quelante debe suspenderse 1-2 semanas antes del inicio del acondicionamiento.

Los regímenes preparatorios tienen dos objetivos:

- Eliminar la médula "enferma" e hiperplásica debido a la eritropoyesis ineficaz. Por ello, deben emplearse acondicionamientos mieloablativos. Clásicamente, se ha empleado busulfán, pero una reducción de su toxicidad (que es sobre todo hepática y se añade al efecto tóxico de la sobrecarga férrica) requiere medir su concentración, que no es posible en la mayoría de los centros. Treosulfano no

requiere dicho ajuste. Aunque recientemente se ha demostrado que no hay diferencias en los resultados globales cuando ambos se combinan con fludarabina, treosulfano tiende a asociarse con menor toxicidad, pero más fallo del injerto⁽¹⁾. Tio-tepa se añade a fludarabina y treosulfano con la intención de reducir el riesgo de rechazo⁽¹⁾.

- Establecer una tolerancia que permita a la médula trasplantada sobrevivir y prosperar. Busulfán no es lo suficientemente inmunosupresor y clásicamente se asociaba a ciclofosfamida, cuya toxicidad motivó la sustitución hoy en día por fludarabina.

Con **treosulfano, fludarabina y tiotepa** se reportó en 2012 una supervivencia global a los 5 años del 93% y libre de talasemia, del 84% (un tercio se trasplantaron de hermano HLA-idéntico y el resto, de donante no emparentado 10/10 o 9/10). No se observaron diferencias entre las categorías de Pesaro⁽⁵⁾.

La hemoglobina pretransfusional recomendada hoy en día en los pacientes con TDT es de 9,5-10,5 g/dL⁽³⁾; aumentarla en las semanas previas al TPH puede favorecer el injerto, así como el uso de hidroxurea y azatioprina, o la adición de **globulina antitimocítica** (práctica habitual si el donante es no emparentado, si se usa como fuente la sangre periférica o si existe un alto riesgo de fallo del injerto)^(1,5).

Profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped

La combinación más utilizada es un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), durante el

primer año, junto con un ciclo corto de metotrexato o con micofenolato hasta el día +35 (en ausencia de EICR)^(4,5). Aunque el quimerismo mixto puede ser suficiente para mantener la independencia transfusional, como en la drepanocitosis, se ha asociado a evolución clonal⁽¹⁾.

Tratamiento de la sobrecarga de hierro postrasplante

Una vez que el injerto se ha estabilizado y se ha suspendido el tratamiento inmunosupresor, debe iniciarse la depleción férrica, mediante flebotomías o tratamiento quelante⁽³⁾. Incluso si existía cirrosis, se ha descrito su reversión⁽¹⁾.

Bibliografía

1. Cappelli B, Gluckman E, Corbacioglu S, De la Fuente J, Abboud MR. Hemoglobinopathies (Sickle Cell Disease and Thalassemia). En: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E (eds.). The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8.ª ed. Cham: Springer; 2024. pp. 725-55.
2. Angelucci E, Pilo F, Coates TD. Transplantation in thalassemia: Revisiting the Pesaro risk factors 25 years later. *Am J Hematol.* 2017;92(5):411-3. PMID: 28181283.
3. Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM (eds.). Guidelines for the management of transfusion-dependent β -thalassaemia (TDT). 5.ª ed. Nicosia: Thalassaemia International Federation; 2025.

4. Carreras E, Rovira M, Valcárcel D (coords.). Manual de trasplante hematopoyético y terapia celular. 6.^a ed. Fundación Josep Carreras contra la Leucemia, Amgen; 2022. Disponible en: <https://www.manual-tph.com/>.
5. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH-TC). Guía de recomendaciones para el acondicionamiento para trasplante hematopoyético en pediatría. Madrid: GETH-TC; 2024. Disponible en: https://www.geth.es/media/attachments/2024/11/11/gua-trasplante-hematopoytico_v2.pdf.

Agradecimientos

José María Pérez Hurtado de Mendoza, responsable del programa de TPH pediátrico, en la Unidad de Gestión Clínica de Hematología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Terapia génica en talasemia dependiente de transfusiones

Marta Morado Arias¹, Ana Villegas Martínez²

¹ Directora médica de la SEHH

² Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción

Históricamente, el único tratamiento curativo de los pacientes con β -talasemia dependientes de trasfusión (TDT) ha sido el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), ya que, realizado en pacientes jóvenes y sin afectación orgánica, obtiene altas tasas de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global. Las principales limitaciones vienen derivadas de la disponibilidad de donante hermano HLA-idéntico y el riesgo de presentar enfermedad injerto contra receptor o fallo del injerto. Al tratarse de una enfermedad monogénica por afectación del gen HBB, la terapia génica (TG) sobre este gen u otro regulador se plantea como una opción curativa no asociada a las limitaciones previamente comentadas, cuya investigación y aplicabilidad se está incrementando de forma exponencial⁽¹⁾. Actualmente, 2 terapias génicas tienen la aprobación de

las agencias regulatorias europea (European Medicines Agency –EMA–) y/o estadounidense (U.S. Food and Drug Administration –FDA–) para el tratamiento de los pacientes con TDT. Ambas, aunque difieren en el procedimiento, obtienen resultados igualmente espectaculares. Se realizan mediante un trasplante autólogo con células progenitoras hematopoyéticas (TPH) del propio paciente modificadas genéticamente *ex vivo*.

Terapia de adición o inserción génica con vector lentiviral

Betibeglogene autotemcel (beti-cel, Zynteglo®) fue autorizado por la FDA en 2022 y por la EMA en 2019, hasta su retirada en Europa en 2022, por la propia compañía responsable de la comercialización, por razones no médicas, para pacientes con TDT no $\beta^0\beta^0$, mayores de 12 años, en los que un alo-TPH de donante familiar HLA idéntico no sea posible. Esta técnica utiliza el vector lentiviral LentiGlobin BB305 que transporta el gen *HBB* con el cambio de la treonina de la posición 87 por glutamina (HbA^{T87G}), lo que permite su identificación/cuantificación. En el ensayo pivotal fase III (HGB-207, *Northstar-2*), se evaluaron 23 pacientes con TDT genotipos no $\beta^0\beta^0$, obteniéndose un 91% de independencia transfusional (IT), con un valor medio de hemoglobina (Hb) de 11,7 g/dL(2). Los datos a largo plazo muestran niveles de vector (*vector copy number* –VCN–) y de HbA^{T87G} estables, lo que se traduce en una cura funcional con clara mejoría de la calidad de vida, así como reducción en la sobrecarga férrica. El estudio para pacientes con genotipos graves

de tipo $\beta^0\beta^0$ (HGB-212, *Northstar-3*) consigue IT en 16 de 18 (89%) pacientes⁽³⁾.

Terapia de edición génica por técnica de CRISPR-Cas9

Exagamglogene autotemcel (exa-cel, Casgevy®): **única TG aprobada por la FDA y la EMA desde 2024** para pacientes con TDT mayores de 12 años en los que un alo-TPH de donante familiar HLA idéntico no sea posible. Esta técnica utiliza la técnica de CRISPR-Cas9, de forma que, mediante un ARN guía específico, se modifica el ADN de las células CD34+ del paciente, produciendo una rotura del gen *BCL11a* en el punto de unión al factor de transcripción GATA1 de su región potenciadora específica eritroide. Esta rotura interfiere en la función del gen *BCL11A*, que conlleva un silenciamiento y una reducción de la expresión de este gen, con el consiguiente incremento de la expresión de cadenas γ -globina y hemoglobina fetal (Hb F). El aumento de cadenas γ mejora el desbalance de cadenas α/β de la talasemia.

En el ensayo fase III que le da la indicación (*CLIMB-THAL-111*) para TDT, el producto infundido (CTX001) obtiene un 92% de IT en 48 de los 52 pacientes evaluados, con Hb ≥ 12 g/dL a expensas de Hb F ≥ 10 g/dL independientemente del genotipo⁽⁴⁾. Los datos a largo plazo (*CLIMB-THAL-111* y extensión *CLIMB-131*) muestran valores de Hb estables ≥ 12 g/dL, con Hb F pancelular (Hb F ≥ 11 g/dL) con mejoría de la sobrecarga férrica, eritropoyesis ineficaz y calidad de vida⁽⁵⁾.

El procedimiento de tratamiento con exa-cel es similar al de un trasplante autólogo, con la diferencia de que las células progenitoras CD34+ infundidas están modificadas genéticamente. Está indicado para pacientes mayores de 12 años con β -TDT (> 100 mL/kg o 10 concentrados de hematíes al año, los 2 años previos), candidatos a trasplante autólogo, sin donante HLA idéntico (HLA 10/10) y sin sobrecarga férrica (definida por T2* cardíaca < 10 ms o fibrosis/cirrosis hepática con > 15 mg de Fe/g). Los candidatos deben someterse a un periodo de hipertransfusión los 60 días previos a la aféresis para mantener una Hb ≥ 11 g/dL y debe valorarse la preservación de ovocitos o espermatozoides antes del procedimiento.

La movilización se realiza con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a $5 \mu\text{g/kg/12 h}$ durante 5-6 días (cada 24 h en esplenectomizados), con administración de plerixafor $0,24 \mu\text{g/kg}$ subcutáneo (s.c.) a partir del cuarto día, 4-6 h antes de las aféresis. La recolección de progenitores se realizará en 2 días consecutivos (máximo 3), con obtención de suficiente producto para enviarlo para su modificación génica (20×10^6 CD34/kg) y para tener de reserva en el centro trasplantador (2×10^6 CD34/kg). Si con un solo ciclo de movilización es insuficiente (en el ensayo clínico, la media de movilizaciones era de una, con máximo de 4⁽⁴⁾), se puede repetir a los 14 días. Una vez recibido e identificado el producto modificado, los viales se congelan a -135°C .

A continuación, tras suspender el tratamiento quelante 7 días antes, se procede a la administración de

la quimioterapia de acondicionamiento con busulfán intravenoso ($3,2 \text{ mg/kg/día} \times 4 \text{ días}$ o $0,8 \text{ mg/kg/6 h}$), para niveles de $74\text{--}90 \text{ mg}^*\text{h/L}$ ($59\text{--}89 \text{ mg}^*\text{h/L}$ si c/6 h), con la profilaxis habitual. A las 48 h (máximo 7 días) del alquilante, el producto se descongela a 37°C y, en menos de 20 minutos, se administran todos los viales por vía central (en bolo a $< 2,6 \text{ mL/kg/h}$) sin filtro y con purgado posterior. La dosis mínima infundible es de $3 \times 10^6 \text{ CD34+}/\text{kg}$.

A partir de ese momento, el manejo del paciente es similar al de un trasplante autólogo, teniendo en cuenta que los periodos de aplasia son mayores, con un tiempo medio al injerto de neutrófilos de 29 días (12–56 días) y de 44 días para las plaquetas (20–200)⁽⁴⁾. El tratamiento quelante podrá reiniciarse a los 3–6 meses postrasplante.

Los resultados obtenidos con la terapia génica de edición demuestran que Casgevy es una opción terapéutica muy prometedora, con la posibilidad de una potencial curación de la enfermedad.

Hay que tener en cuenta que el procedimiento no está exento de complicaciones, principalmente derivadas de la administración de quimioterapia mieoablative con un agente alquilante (infecciones durante el periodo de aplasia, síndrome de obstrucción sinusoidal, esterilidad, fibrosis, etc.) o derivadas de la edición génica (fuera de diana). Por ello, es imprescindible informar a los pacientes de los efectos secundarios del procedimiento, especialmente en lo referente a la vigilancia de neoplasias secundarias, así como seguirlos anualmente a largo plazo por un periodo de 15 años.

Para la β -TDT, se están probando otras aproximaciones como la administración intraósea de células modificadas con lentivirus tras tratamiento no mie- loablativo, edición génica en promotores de los genes *HBG1/2* e incluso edición de bases para la corrección de variantes genéticas específicas. El siguiente paso será conseguir acondicionamientos sin quimioterapia o administración *in vivo* de los vectores utilizando nanopartículas^(1,6). Para la α -talasemia, también se están desarrollando procedimientos, basados tanto en adición lentiviral como en edición génica o de bases, aunque están en fases preliminares.

Bibliografía

1. Locatelli F, Cavazzana M, Frangoul H, Fuente J, Algeri M, Meisel R. Autologous gene therapy for hemoglobinopathies: From bench to patient's bedside. *Mol Ther*. 2024;32(5):1202-18. PMID: 38454604.
2. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL, Porter JB, Thrasher AJ, Hongeng S, et al. Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non- β^0/β^0 Genotype β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2022;386(5):415-27. PMID: 34891223.
3. Kwiatkowski JL, Walters MC, Hongeng S, Yannaki E, Kulozik AE, Kunz JB, et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy in patients with transfusion-dependent, severe genotype β -thalassaemia (HGB-212): a non-randomised, multicentre, single-arm, open-label, single-dose, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10468):2175-86. PMID: 39527960.
4. Locatelli F, Lang P, Wall D, Meisel R, Corbacioglu S, Li AM, et al.; CLIMB THAL-111 Study Group. Exagamglogene

Autotemcel for Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2024;390(18):1663-76. PMID: 38657265.

5. Frangoul H, Locatelli F, Lang P, Meisel R, Wall DA, Corbacioglu S, et al. Durable Clinical Benefits in Transfusion-Dependent β -Thalassemia with Exagamglogene Autotemcel. *Transplant Cell Ther*. 2025;31(2 Supplement):S252. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2025.01.383>.
6. Salido-Fiérrez EJ, Sánchez-Villalobos M. Resultados clínicos de la terapia génica. *Sangre*. 2025;44(supl 2):33-8. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/SANGRE.M25000059>.

Cuidados especiales: nutrición, cuidados dentales, soporte psicológico, calidad de vida

Laura Lo Riso

Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Introducción

Los pacientes con talasemia dependiente de transfusiones (TDT) y los no dependientes (TNDT), aunque en menor cantidad y gravedad, enfrentan múltiples desafíos que trascienden el manejo hematológico. La cronicidad, los tratamientos continuos y las complicaciones impactan significativamente en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) como se ha demostrado en múltiples estudios a lo largo de los años⁽¹⁾. El abordaje integral debe contemplar aspectos nutricionales, cuidados bucodentales, soporte psicológico y promoción del bienestar.

Nutrición

La malnutrición afecta a entre el 5 y el 70% de los pacientes según el país, asociándose a fallo de crecimiento, retraso puberal, disfunción inmune y alteraciones del metabolismo glucídico. Se recomienda una evaluación antropométrica y bioquímica periódica, incluyendo a un profesional de nutrición en el equipo multidisciplinario. La suplementación de zinc (25-40 mg/día) está indicada en el déficit documentado, el crecimiento deficiente o en riesgo de diabetes. La vitamina D debe mantenerse entre 30 y 50 ng/mL

Tabla 1. Recomendaciones nutricionales en talasemia dependiente de transfusión (I)

Nutriente	Recomendación	Clase
Zinc	25-40 mg/día en déficit, crecimiento deficiente o riesgo de diabetes. Monitorizar anualmente o cada 6 meses si quelación/tiazidas	Ila
Hierro dietético	Restricción en TNDT o TDT con Hb pretransfusional < 8 g/dL. No es foco principal en TDT (hierro transfusional >> dietético)	Ila
Vitamina D	Mantener 25OH-D entre 30 y 50 ng/mL. Monitorizar cada 6 meses. Si < 10 ng/mL: dosis alta inicial + mantenimiento 1.000-2.000 UI	I
Calcio	Evaluación anual desde 10 años (sérico y urinario). Preferir fuentes dietéticas (lácteos, tofu, kale). Suplementar solo si ingesta crítica o hipoparatiroidismo	I

Tabla 1. Recomendaciones nutricionales en talasemia dependiente de transfusión (II)		
Nutriente	Recomendación	Clase
Ácido fólico	1 mg/día o 5 mg/semana en TNDT (clase I). Considerar en TDT con Hb pretransfusional baja (reduce el riesgo de trombosis)	I/IIb
Vitamina E	Dieta rica en huevos, aceites vegetales, frutos secos. Suplementación corta (3 meses) solo si déficit confirmado	IIb
Vitamina C	Solo con deferoxamina: 2-3 mg/kg/día (máx. 100 mg). Puede considerarse con deferasirox en sobrecarga grave. Precaución: aumenta el NTBI	IIa/ IIb
Té	Té negro/verde con comidas: reduce absorción de hierro no hemo (40-90%). Principalmente útil en TNDT. Precaución con los extractos de té verde (hepatotoxicidad)	IIa
L-carnitina	50 mg/kg/día puede mejorar la función cardíaca, el rendimiento físico y los intervalos transfusionales. Precaución en la disfunción tiroidea	IIb
Silimarina	140 mg × 3/día si hay afectación hepática, en consulta con el hepatólogo. Propiedades antioxidantes y hepatoprotectoras	IIa

250H-D: 25-hidroxit vitamina D; NTBI: hierro no unido a transferrina; TDT: talasemia dependiente de transfusiones; TNDT: talasemia no dependiente de transfusiones
Clase I: indicado; IIa: razonable; IIb: puede considerarse
Fuente: Thalassaemia International Federation Guidelines 2025⁽²⁾

con monitorización semestral. El ácido fólico (1 mg/día o 5 mg/semana) se recomienda en TNDT y puede considerarse en TDT con hemoglobina (Hb) pretransfusional baja. Las recomendaciones específicas se detallan en la **Tabla 1**⁽²⁾.

Cuidados bucodentales

La expansión medular puede causar malformaciones faciales (facies de ardilla), maloclusión y alteraciones dentales. Los pacientes presentan mayor riesgo de caries y enfermedad periodontal por reducción del flujo salival, menor capacidad tampón y niveles bajos de IgA salival.

En caso de necesidad de procedimientos invasivos, sería oportuno coordinar el tratamiento dental junto con hematología, para programarlos en la semana posterior a la transfusión y evitar realizarlos el mismo día por la fatiga postransfusional.

En pacientes con terapia antirresortiva (bifosfonatos, denosumab), es esencial la evaluación dental previa al inicio del tratamiento para prevenir osteonecrosis mandibular (*medication-related osteonecrosis of the jaw* -MRONJ-).

Se recomienda un programa preventivo con refuerzo de la higiene oral, aplicación de flúor y selladores⁽²⁾.

Soporte psicológico

El bienestar psicológico impacta directamente en la adherencia a la quelación y, por tanto, en la supervivencia. La TDT ya no es una enfermedad de la infancia, sino una

condición crónica de por vida. Los pacientes enfrentan desafíos en momentos críticos: diagnóstico, inicio transfusional, quelación y transición a medicina de adultos. La adherencia a la quelación oral alcanza hasta un 90% en los ensayos clínicos, pero típicamente un 63 y hasta 42% en la práctica real⁽³⁾.

Adherencia terapéutica

La quelación no cura, sino que trata las complicaciones, recuerda diariamente la enfermedad y su eficacia no es monitorizable por el paciente. Se ha evidenciado que un enfoque paternalista no funciona; se requiere construir una relación paciente-profesional basada en la confianza, la escucha activa y las soluciones colaborativas.

La transición de la responsabilidad debe ser gradual y es importante mantener la supervisión parental en adolescentes respecto al tratamiento quelante en primer lugar.

Intervenciones

Existe un amplio abanico de intervenciones psicoconductuales para acompañar a los pacientes con TDT y TNDT: algunas incluyen educación adaptada a la edad, técnicas de distracción en procedimientos, incentivos conductuales para quelación, terapia cognitivo-conductual, *mindfulness* y grupos de apoyo. El equipo multidisciplinario debería incluir psicólogos, trabajadores sociales y especialistas en soporte psicológico infantil cuando sea posible⁽²⁾. En la realidad,

el soporte psicológico en nuestro medio no alcanza lo deseable, siendo necesario el esfuerzo de los profesionales sanitarios para que esta necesidad sea cada vez más valorada y más atendida.

Calidad de vida

La CVRS medida por SF-36 muestra diferencias de hasta 10 puntos en la función física entre países de altos y bajos ingresos, relacionadas con los objetivos transfusionales. Además, los pacientes con TDT son más vulnerables a problemas psiquiátricos, presentando síntomas depresivos y ansiosos de forma frecuente. Estudios recientes demuestran déficits cognitivos vinculados a la anemia crónica y al contenido incrementado de hierro cerebral⁽³⁾.

Dolor

El dolor es una preocupación creciente que aumenta con la edad. Requiere una evaluación clínica para identificar la causa orgánica (densitometría, resonancia magnética, valoración de la Hb media). Se recomiendan intervenciones no farmacológicas en primer lugar: fisioterapia, acupuntura, técnicas de relajación, *mindfulness* e hipnosis⁽²⁾.

Actividad física

Con tratamiento óptimo, los pacientes pueden desarrollar una vida normal, incluyendo trabajos de responsabilidad y reproducción.

En casos de esplenomegalia grave, se recomienda evitar los deportes con riesgo de traumatismo abdominal. La cardiopatía asociada en general permite una actividad moderada. La osteoporosis contraindica deportes de contacto.

El soporte psicosocial integrado desde la infancia hasta la vida adulta es esencial para el resultado a largo plazo y el mejor desarrollo psicofísico del paciente⁽⁴⁾.

Bibliografía

1. Arian M, Mirmohammadkhani M, Ghorbani R, Soleimani M. Health-related quality of life (HRQoL) in beta-thalassemia major (β -TM) patients assessed by 36-item short form health survey (SF-36): a meta-analysis. *Qual Life Res.* 2019;28(2):321-34. PMID: 30194626.
2. Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM (eds.). *Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (TDT)*. 5th ed. Nicosia: Thalassaemia International Federation; 2025.
3. Trachtenberg F, Vichinsky E, Haines D, Pakbaz Z, Mednick L, Sobota A, et al.; Thalassaemia Clinical Research Network. Iron chelation adherence to deferoxamine and deferasirox in thalassemia. *Am J Hematol.* 2011;86(5):433-6. PMID: 21523808.
4. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemias. *N Engl J Med.* 2021;384(8):727-43. PMID: 33626255.

Transición de pediatría y pubertad a adultos

David Beneitez Pastor

Hospital Universitari Vall d'Hebron. ERN-EuroBloodNet.
CSUR Eritropatología Hereditaria. XUEC Enfermedades
Hematológicas Minoritarias no Oncológicas

La **transición** del cuidado pediátrico al cuidado de adultos en la talasemia es cada vez más crítica, ya que ha aumentado la esperanza de vida, convirtiendo a la enfermedad en una condición crónica con una población adulta cada vez mayor⁽¹⁾, siendo un **proceso importante de la atención integral** de la enfermedad.

La transición se entiende como el **proceso de capacitación** del paciente pediátrico, acostumbrado a los cuidados tutelados, para asumir la responsabilidad de su autocuidado en una unidad de adultos. Debe realizarse de manera coordinada, gradual y progresiva, ajustada a la madurez individual del paciente, que a veces no corresponde a la edad prevista administrativamente para el traspaso. Con este proceso tratamos de **garantizar al paciente la prestación**

sanitaria adecuada y continuada durante el cambio, que puede ser en el mismo centro o en otro centro.

La transferencia planificada **mejora el pronóstico y aumenta la adherencia al tratamiento**, teniendo en cuenta que la adolescencia es la etapa en la que es más difícil mantener la adherencia a este. Deben ser el pediatra o hematólogo pediatra y el hematólogo de adultos expertos quienes coordinen este proceso, con el apoyo del resto de los especialistas implicados.

Es muy importante diferenciar entre traspaso (el cambio de la unidad pediátrica a la de adultos) y transición, puesto que este último término define todo un proceso que empieza mucho antes del traspaso y concluye después de este. El proceso de la transición tiene que ser individualizado, por etapas y progresivo. El momento adecuado viene determinado por la madurez psicológica del paciente y su predisposición. De manera genérica, se planteará el traspaso una vez consolidado el proceso de transición, a partir del momento en que el paciente tenga cerca de 18 años y **siempre en una situación de estabilidad clínica**. De todos modos, habrá que individualizar cada caso teniendo siempre en cuenta la opinión del paciente y su familia, sin que esto suponga un retraso significativo en el traspaso⁽²⁾.

El objetivo de la transición es ordenar y dirigir el proceso de transferencia del paciente adolescente al equipo de adultos con la finalidad de un seguimiento adecuado, según el plan terapéutico establecido, de una manera continua e ininterrumpida, con eficacia, seguridad, individualizada y pactada con el propio paciente, el equipo y sus cuidadores. En el momento en

que un paciente atendido en la unidad pediátrica se ha de trasladar a la unidad adulta, ya sea en el mismo centro o en otro centro, para seguir con su atención, la transferencia se puede completar por sesiones clínicas conjuntas multidisciplinarias (presenciales o remotas) y en las que se discuten casos de pacientes particularmente complejos entre ambas unidades.

Según la American Academy of Pediatrics⁽³⁾, se distinguen 3 etapas cronológicas, que alcanzan las etapas psicológicas de la preadolescencia (12-15 años), la adolescencia (16-18 años) y el adulto joven (19-25 años), y que corresponden respectivamente a las fases del proceso de transición:

1. Elaboración e inicio del plan de transición (preadolescencia).
2. Capacitación del paciente en autocuidado y autorresponsabilidad (adolescencia).
3. Transferencia (adolescencia-adulto joven).

Durante estas fases se evalúan los conocimientos de la enfermedad, del plan de tratamiento, los hábitos de vida y de prevención, y la relación con el equipo tratante.

Un hecho relevante es que se pasa de una **asistencia pediátrica tutelada a la medicina del adulto**, donde es frecuente que el paciente sea atendido por múltiples profesionales que –si no se dispone de un plan de transición muy establecido– a menudo no están conectados entre sí y se hallan demasiado focalizados en su propia especialidad. El resultado es lo que se denomina “curas fragmentadas”, con efecto negativo en la calidad y la continuidad asistencial, y que es percibido por el paciente como un retroceso

en la atención que recibe, generándose pérdida de confianza en el equipo asistencial y resistencia al cambio.

Para **evaluar el proceso de transición**, **necesitaremos indicadores** como pueden ser el número de pacientes transferidos respecto al total de pacientes entre 16 y 18 años en seguimiento, encuestas anuales de valoración del proceso, número de pacientes que pierden el seguimiento o con mala adherencia a las visitas y mortalidad a los 12, 24 y 60 meses del traspaso, entre otros.

Los **componentes clave** de un programa de transición eficaz incluyen **planificación temprana**, **educación de pacientes y familias**, **mejora de la comunicación entre equipos** pediátricos y de adultos, y, en especial en la talasemia, **atención a la transfusión regular y la quelación de hierro**, **seguimiento y prevención de las complicaciones crónicas y acceso a nuevas terapias**.

El **papel de enfermería en este proceso es fundamental**, siendo habitualmente las guías de la transición.

Donde sigue habiendo disparidad es en la atención adulta fuera de los centros especializados, por lo que es un área de especial atención y mejora⁽⁴⁾.

Las evidencias muestran **mejores resultados de seguimiento, respecto a las complicaciones a largo plazo, en aquellos centros expertos y que, entre otros, siguen este tipo de programas de transición**. Las reticencias para abandonar la atención pediátrica y las barreras con centros adultos menos especializados afectan al éxito de estos programas de transición.

Existen algunos **estudios de los indicadores de la transición**, que comparan centros que usan protocolos de transición estructurados con centros sin, en población adulta con talasemia. Se observan reducciones de la pérdida de seguimiento del 29 al 7%, mejoras de la adherencia a hidroxiurea o quelantes del hierro (≥ 4 días/semana) y una tendencia a mejorar o mantener una asistencia a las citas $\geq 90\%$, en los pacientes que siguen estos procesos de transición. La persona que guía en la transición, habitualmente **enfermería de transición, los módulos de educación para paciente y familiares, y los equipos multidisciplinares son los componentes que se asocian con mejores resultados en el proceso de transición**⁽⁵⁾.

Los programas de transición y los módulos educativos tienen un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes.

No disponemos aún de datos nacionales sobre los procesos de transición, pero se podrían esperar en un futuro.

Se trata de una enfermedad con alto impacto psicológico y emocional, que precisa un seguimiento regular y una atención integral, siendo el proceso de la transición una parte importante de esta.

Bibliografía

1. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. Lancet. 2022;399(10343):2310-24. PMID: 35691301.
2. Protocolo de Transición. Programa de Eritropatología Hereditaria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. v1. 2021.

3. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; Transitions Clinical Report Authoring Group; Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics*. 2011;128(1):182-200. PMID: 21708806.
4. Ekwattanakit S, Hantaweepant C, Khuhapinant A, Siritanaratkul N, Viprakasit V. An urgent need for improving thalassemia care due to the wide gap in current real-life practice and clinical practice guidelines. *Sci Rep*. 2021;11(1):13283. PMID: 34168246.
5. Allemang B, Allan K, Johnson C, Cheong M, Cheung P, Odame I, et al. Impact of a transition program with navigator on loss to follow-up, medication adherence, and appointment attendance in hemoglobinopathies. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(8):e27781. PMID: 31045326.

Talasemia β *minor* o heterocigota (o rasgo β -talasémico)

María del Pilar Ricard Andrés

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

Introducción

La β -talasemia es una de las patologías hematológicas hereditarias más comunes. La importancia del diagnóstico de los heterocigotos radica en reducir la incidencia de formas graves en caso de que ambos progenitores sean portadores de síndromes talasémicos y/o determinados tipos de hemoglobinopatías estructurales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) destaca la importancia de incorporar este cribado en los sistemas sanitarios básicos de los diferentes países, especialmente en aquellos con alta incidencia de talasemias⁽¹⁾.

La complejidad de la β -talasemia, la morbilidad y la mortalidad de las formas graves supone una considerable carga sanitaria para los países y en particular

los subdesarrollados, pero principalmente para los pacientes y sus familias⁽²⁾. La prevalencia de portadores de genes β -talasémicos globalmente se estima en un 1,5%⁽³⁾ (80-90 millones de personas en el mundo), aunque varía según la geografía⁽²⁾, siendo mayor históricamente en las regiones endémicas para la malaria debido a la ventaja selectiva de los heterocigotos⁽²⁾ (véase el capítulo 1). En las últimas décadas, esta epidemiología está cambiando con los movimientos migratorios a gran escala⁽³⁾ (con desplazamientos de refugiados desde áreas de conflicto y adopción internacional) y el mestizaje, aumentando el problema en áreas tradicionalmente no endémicas como el norte de Europa y Norteamérica, de forma que hoy en día representa un problema de salud pública global, aunque el 80% de los pacientes talasémicos viven en países de recursos limitados⁽³⁾. En las 2 últimas décadas, numerosos países han implementado programas de prevención efectiva eficaces en reducir prevalencia y la incidencia de la β -talasemia y en particular de las formas graves (talasemia dependiente de transfusión -TDT- y talasemia no dependiente de transfusión -TNdT-), ya que es mucho menor el coste del consejo genético, cribado y diagnóstico prenatales como principales acciones preventivas, lo que ha propiciado políticas de prevención relevantes para la población⁽²⁾, que con sus correspondientes cargas laboral y financiera han reducido el número de afectados.

Se han descrito más de 400 variantes de la cadena β -globina asociadas a β -talasemia, la mayoría mutaciones puntuales (unas 95%), siendo raras las grandes deleciones génicas. Estas alteraciones se clasifican

según la cuantía en que reducen la síntesis de las cadenas β -globina, en β^0 (ausencia de síntesis), β^+ (se produce β -globina, pero menos de lo normal) y β^{++} o silente (mínima reducción de la síntesis de β -globina). La β -talasemia *minor* es un estado heterocigoto con 1 alelo de β -globina normal y el otro afectado (sea bien β^0 o bien β^+). En el mundo, son solo unas 20 variantes las responsables del 80% de los casos de β -talasemia, por agrupamiento geográfico de poblaciones con pocas mutaciones, pero muy prevalentes.

Diagnóstico

Los heterocigotos son portadores asintomáticos y suelen descubrirse en estudios familiares, en revisiones médicas o poblacionales, o fortuitamente con motivo de una enfermedad intercurrente. No suelen presentar anemia, aunque en ocasiones pueden mostrar anemia leve⁽⁴⁾ –hemoglobina (Hb) > 10 g/dL-. Las gestantes portadoras pueden exhibir anemia significativa, generalmente en el tercer trimestre. El diagnóstico comprende la integración de los datos clínicos, analíticos y estudio genético cuando procede. Los datos analíticos son esenciales para confirmar el diagnóstico, cuya base son los parámetros hematológicos (incluyendo los índices eritrocitarios y la morfología) seguidos de la separación y medida de las fracciones de Hb por métodos fisicoquímicos (grado C, clase I)⁽⁴⁾.

Suelen presentar microcitosis, aunque en caso de mutaciones leves/silentes, mutaciones del β -promotor, α -talasemia, Hb D y/o variantes β , persistencia

hereditaria de Hb fetal (PHHF) y/o cambio megaloblástico, los portadores de β -talasemia pueden mostrar índices hematimétricos prácticamente normales o en el límite de la normalidad⁽¹⁾ –un 14 % podrían tener un volumen corpuscular medio (VCM) > 80 fL– e hipocromía con Hb corpuscular media (HCM) disminuida y una concentración de HCM (CHCM) dentro de la normalidad, el ancho de la distribución eritroide (por volumen) es en general normal. Todas las formas de β -talasemia *minor* exhiben datos hematimétricos superponibles. Destaca el valor para el diagnóstico de los citogramas e histogramas que proporcionan los analizadores hematológicos (Figuras 1 y 2).

Se han propuesto diversos índices basados en los parámetros hematimétricos eritrocitarios dirigidos al cribado inicial de la población (a lo largo de los años se han publicado aproximadamente 50); son ecuaciones de fiabilidad diagnóstica subóptima, variable según la población a la que se apliquen. Para el cribado inicial, solo en los sujetos con disminución del VCM y/o de la HCM procedería realizar el estudio básico de hemoglobinas y diversos estudios han mostrado que la HCM es más sensible que el VCM⁽¹⁾, al ser más estable⁽⁵⁾ a la temperatura (el VCM aumenta con el tiempo tras la obtención de la muestra), aunque ciertos clínicos se circunscriben al VCM como parámetro básico⁽¹⁾. El cribado según los índices eritrocitarios deja desapercibidos sujetos con Hb D y portadores de triplicación de genes α que, aunque fenotípicamente no importantes ni frecuentes, su herencia combinada con mutaciones β -talasémicas puede causar fenotipos graves en la descendencia⁽¹⁾.

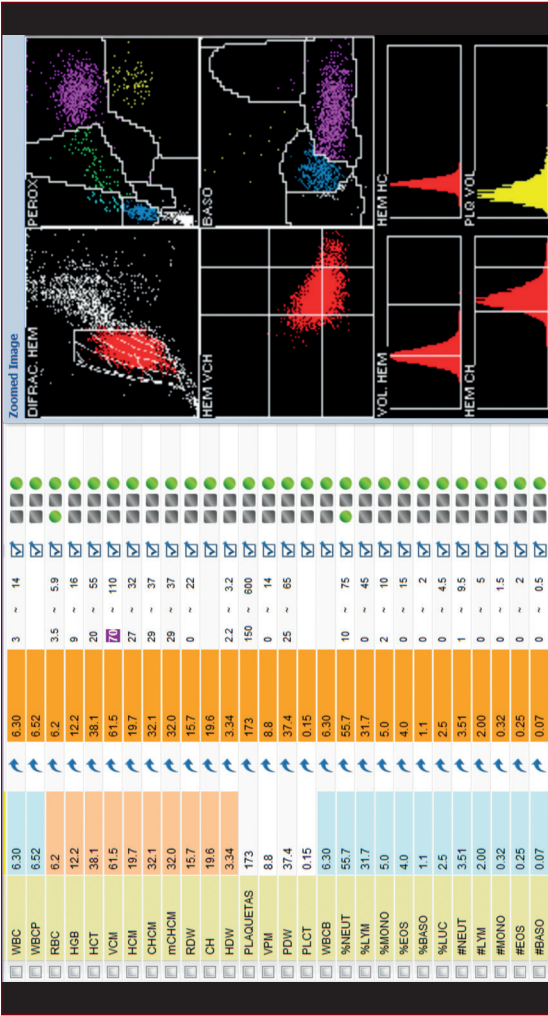


Figura 1. Hematimetría por difracción de láser de portador heterocigoto de β -talasemia. Destaca microcitosis e hipocromía, con leve aumento del número de hemáties y los histogramas y citogramas 2D muestran estas características de la población eritroide.

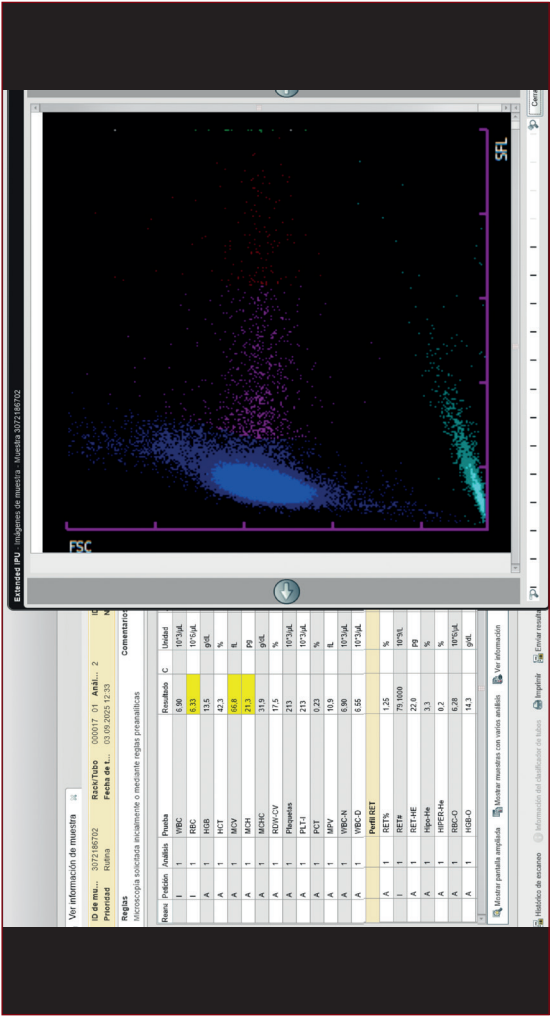


Figura 2. Hematimetría por fluorescencia de portador heterocigoto de β -talasemia. Destaca microcitosis e hipocromía, con leve aumento del número de hemáties y el citograma 2D muestra estas características de la población eritroide.

Los hematíes son microcíticos e hipocromos y existe cierta hemólisis en sangre periférica (por el excedente de cadenas α que, al ser escaso, no desencadena eritropoyesis ineficaz significativa), sobradamente compensada por la eritropoyesis en la médula ósea, por lo que existe un mayor número de hematíes en sangre periférica. En la morfología eritroide destacan codocitos (también llamados dianocitos) y variable poiquilocitosis, siendo típico (aunque no constante) el punteado basófilo, formado por cadenas α -globina excedentes que coprecipitan con ribosomas. No suelen observarse eritroblastos en sangre⁽⁴⁾.

El metabolismo del hierro es normal. El diagnóstico rutinario de la β -talasemia heterocigota, tras la hematimetría y el examen de la morfología en sangre periférica, se completa con las técnicas fisicoquímicas de estudio de hemoglobinas. La cromatografía líquida de alto rendimiento (*high performance liquid chromatography* -HPLC-) y la electroforesis capilar (EC) son las técnicas convencionales⁽¹⁾, con las que destaca el aumento porcentual de Hb A₂⁽⁴⁾ (en realidad por menor producción de Hb A), con cierta variabilidad inherente a cada técnica. Se suele aplicar un efectivo punto de corte de 3,5%^(1,5), con máxima sensibilidad diagnóstica⁽¹⁾. Conviene tener en cuenta que la determinación técnica puede verse afectada por factores que espuriamente o bien disminuyen su cuantía (como δ -hemoglobinopatías, $\delta\beta^0$ -talasemia, α -talasemia, triplicación de genes α , ciertas variantes de hemoglobina como Hb D Punjab -HPLC- o Hb C -EC-, anemia ferropénica, PHHF; en el caso de la EC, la Hb C y en el caso de HPLC, la Hb D Punjab) o bien

la aumentan (tratamiento antirretroviral –en especial zidovudina–, mutaciones *KLF1*, anemia megaloblástica, hipertiroidismo; y, en el caso de HPLC, las Hb E, Hb S y Hb Lepore)⁽¹⁾. Una Hb A₂ $\geq 3,5\%$ en presencia de HCM < 27 pg indica β -talasemia heterocigota, aunque ciertas mutaciones β^+ muy leves o atípicas muestran Hb A₂ $< 3,5\%$ ⁽⁵⁾.

El tipo de mutación β -talasémica es la causa principal de Hb A₂ disminuida o *borderline* en heterocigotos, como es el caso de las formas silentes o muy leves, que pueden pasar desapercibidas hasta el nacimiento de un descendiente afecto de β -talasemia intermedia⁽¹⁾. Plantean problema diagnóstico los sujetos con β -talasemia heterocigotos con Hb A₂ disminuida y los no talasémicos con Hb A₂ elevada⁽¹⁾. Generalmente, no se precisan técnicas de biología molecular para confirmar el diagnóstico de portador de β -talasemia heterocigota o *minor* (grado C, clase I)⁽⁴⁾ y quedarían reservadas a casos atípicos, a aquellos con niveles de Hb A₂ *borderline*, con incertidumbre en el diagnóstico⁽⁵⁾ o para identificar variantes genéticas raras.

En las formas de β^0 -talasemia por delección heterocigota, además del gen, se pierden secuencias regulatorias adyacentes, algunas de las cuales silencian la producción de γ -globina, por lo que existe un aumento de Hb F mostrado en las técnicas fisicoquímicas. La confirmación de β^0 -talasemia heterocigota requiere estudio por biología molecular.

La β -talasemia heterocigota llamada mínima o silente pasa prácticamente desapercibida al estudio hematológico, ya que no se asocia a anomalía hematológica alguna, con hematimetría normal y técnicas

fisicoquímicas que no se alteran significativamente. Se suelen hallar estos portadores silentes de β -talasemia heterocigota al realizar un estudio familiar de talasemias mayor y/o intermedia. El diagnóstico definitivo precisa de técnicas de biología molecular, que muestran genotipos β/β^{++} o β/β^{+++} .

Existen raras mutaciones que resultan en una síntesis de variantes de β -globina extremadamente inestables, que precipitan en los precursores eritroides causando eritropoyesis ineficaz, asociándose a un fenotipo de talasemia intermedia (o TNDT) en sujetos heterocigotos, lo que se conoce como β -talasemia dominante⁽⁴⁾.

No es infrecuente que los portadores de β -talasemia heterocigota sean incorrectamente diagnosticados, en particular como anemias ferropénicas. Siempre debe excluirse la ferropenia en el protocolo diagnóstico de las microcitosis hipocromas (grado C, clase I)⁽⁴⁾. El correcto diagnóstico excluye el suplemento inadecuado de hierro en estos pacientes.

Prevención

Los portadores de β -talasemia heterocigota no precisan tratamiento médico, pero deben recibir consejo genético (véase el capítulo 22), ya que las formas clínicamente relevantes suelen ser por homocigocia o heterocigocia combinada de variantes del mismo gen de globina.

Las guías de la British Society for Haematology recomiendan aplicar el procedimiento diagnóstico de hemoglobinopatía y/o talasemia cuando los resultados

analíticos, incluyendo las determinaciones de HbA1c, sugieran una posible anomalía significativa (grado 1B)⁽⁵⁾. Se recomienda cribado del rasgo talasémico en situaciones como en caso de antecedentes familiares, en caso de anemia microcítica sin historia compatible con anemia ferropénica y ante anemia microcítica persistente a pesar de un adecuado suplemento de hierro. En caso de un portador diagnosticado, es necesario el estudio familiar, resultando obligado el cribado de la pareja, que permite estimar el riesgo prenatal, recibir educación sanitaria en este sentido y ofrecerles consejo genético⁽⁵⁾ (véase el capítulo 21). Muchos países han establecido programas nacionales preventivos, que incluyen cribado de portadores, consejo genético y, para las parejas con alto riesgo de descendencia gravemente afecta, la opción del diagnóstico prenatal, lo que ha contribuido a reducir los nacimientos de afectados.

Las alternativas reproductivas disponibles para las parejas en las que ambos son portadores heterocigotos de β -talasemia suelen ser la gestación natural seguida del diagnóstico prenatal o bien reproducción asistida con diagnóstico genético preimplantacional o el uso de gametos de donante. La decisión reproductiva informada requiere evaluar no solo factores económicos, sino también éticos, clínicos y emocionales, ofreciendo a las parejas la oportunidad de prevenir la transmisión vertical. Las parejas tienen el derecho de recibir consejo para tomar decisiones informadas sobre someterse a diagnóstico prenatal o afrontar el reto de un hijo gravemente afectado, por lo que en muchos casos deciden el diagnóstico preimplantacional como

opción éticamente más aceptable que interrumpir la gestación tras un diagnóstico prenatal de un feto afectado de una forma grave. En caso de embarazo en curso, se puede ofrecer diagnóstico genético antenatal (proceso que se completa antes de las 10-12 semanas de gestación, incluido el estudio del padre biológico) y eventualmente la interrupción electiva del embarazo⁽⁵⁾.

Respecto a la donación de sangre, en general los portadores de β -talasemia *minor* o heterocigota muestran cifras de Hb suficientes para ser aceptados como donantes según las guías al uso (incluso se ha demostrado menor formación de micropartículas durante el procesado y almacenamiento de sus hemoderivados que en los donantes no talasémicos). Aunque se recomienda el cribado de la patología donde esta es prevalente, la investigación respalda el uso en la práctica clínica de hemoderivados de donantes voluntarios portadores de β -talasemia *minor* que se consideren aptos para donar sangre.

Bibliografía

1. Thilakarathne S, Jayaweera UP, Premawardhena A. Unresolved laboratory issues of the heterozygous state of β -thalassemia: a literature review. *Haematologica*. 2024;109(1):23-32. PMID: 37259577.
2. Soteriades ES, Angastiniotis M, Economidou EC, Farmakis D, Avraam D, Eleftheriou A. The disease burden of β -thalassaemia revisited. *Hematology*. 2025;30(1):2551450. PMID: 40916705.
3. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. *Lancet*. 2022;399(10343):2310-24. PMID: 35691301.

4. Origa R, Sheth S, Sollaino MC, Rivella S. Genetic basis, pathophysiology, and diagnosis. En: Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Mussallam KM (eds.). Guidelines for the management of transfusion-dependent β -Thalassaemia (TDT). 5th edition. Thalassaemia International Federation; 2025.
5. Bain BJ, Daniel Y, Henthorn J, de la Salle B, Hogan A, Roy NBA, et al.; BSH Committee. Significant haemoglobinopathies: A guideline for screening and diagnosis: A British Society for Haematology Guideline: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2023;201(6):1047-65. PMID: 37271570.

Asesoramiento genético en talasemia dependiente de transfusión y talasemia no dependiente de transfusión

Paloma Ropero Gradilla

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción

El asesoramiento genético tiene como finalidad proporcionar información clara, precisa y basada en la evidencia a las personas o parejas con riesgo genético, para facilitar decisiones reproductivas informadas. Su implementación debe realizarse en un entorno multidisciplinario que incluya hematólogos, genetistas, obstetras y psicólogos clínicos⁽¹⁻⁴⁾.

Objetivos del asesoramiento genético

Los principales objetivos son identificar portadores de mutaciones en los genes *HBB* o *HBA*, estimar el riesgo genético reproductivo, explicar el patrón

hereditario autosómico recesivo y presentar las opciones reproductivas disponibles. Estas incluyen el diagnóstico genético preimplantacional (DGP), el diagnóstico prenatal, la donación de gametos o la adopción. El proceso debe incorporar apoyo emocional y psicosocial, permitiendo decisiones libres y responsables⁽²⁻⁴⁾.

Indicaciones clínicas

El asesoramiento genético debe ofrecerse en el contexto preconcepcional, prenatal y posnatal. Está indicado en parejas con antecedentes familiares de talasemia, individuos procedentes de regiones de alta prevalencia o embarazadas con microcitosis no ferropénica. También debe ofrecerse cuando ambos miembros de la pareja son portadores o existe un hijo afectado. En estos casos, la evaluación familiar y el estudio genético permiten prevenir nuevas afectaciones^(1,4).

Contenidos del asesoramiento genético

El proceso debe incluir la explicación del tipo de talasemia, el patrón de herencia y los riesgos de transmisión (25% afectado, 50% portador cuando ambos progenitores son heterocigotos). Es esencial construir un árbol genealógico, interpretar los resultados moleculares y detallar las opciones reproductivas de forma objetiva. El uso de un lenguaje comprensible, el respeto a las creencias culturales y la confidencialidad son elementos esenciales del proceso^(3,4).

Momento del asesoramiento genético

El momento óptimo es el periodo preconcepcional, ya que permite planificar la reproducción y acceder al DGP. Durante el embarazo, el asesoramiento prenatal posibilita el diagnóstico fetal mediante biopsia de vellosidad corial o amniocentesis. Tras el nacimiento, el asesoramiento posnatal se orienta a prevenir recurrencias y detectar portadores silenciosos en la familia^(1,4).

Enfoque clínico y ético

El asesoramiento genético debe ser no directivo, respetuoso con la autonomía de los pacientes y ajustado a la normativa sobre protección de datos. Debe realizarse con consentimiento informado y en un marco ético que garantice la confidencialidad y la equidad. Se recomienda la participación coordinada de especialistas en genética, hematología, obstetricia y psicología^(2,4).

Recomendaciones prácticas

El consejo genético debe integrarse en los programas de cribado y diagnóstico de las hemoglobinopatías. Toda mujer con microcitosis no ferropénica debe someterse a electroforesis de hemoglobina y estudio molecular⁽⁴⁾. En parejas portadoras, se debe ofrecer asesoramiento urgente y detallar las opciones de DGP o de diagnóstico prenatal^(3,4). Es fundamental formar a los profesionales en comunicación genética

y bioética, documentar el proceso en la historia clínica y garantizar un seguimiento familiar continuo.

Conclusión

El asesoramiento genético en la talasemia constituye una herramienta preventiva esencial. Permite reducir la incidencia de formas graves, mejorar la planificación familiar y optimizar la atención integral de los pacientes. Su correcta implementación exige un enfoque multidisciplinario, comunicación empática y respeto a la autonomía y la diversidad cultural^(1,4).

Bibliografía

1. Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassemia Syndromes. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2021.
2. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemias. N Engl J Med. 2021;384(8):727-43. PMID: 33626255.
3. Vrettou C, Kakourou G, Mamas T, Traeger-Synodinos J. Prenatal and preimplantation diagnosis of hemoglobinopathies. Int J Lab Hematol. 2018;40 Suppl 1:74-82. PMID: 29741247.
4. Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobin Disorders. En: Thalassaemia International Federation (TIF). Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia. 5th edition. Nicosia: TIF; 2025.

Hoja de información a pacientes y hoja de información para médicos de Atención Primaria

Maite Moreno Gamiz

Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia

Hoja de información a pacientes

¿Qué es la talasemia?

La talasemia es una enfermedad hereditaria que afecta a la formación de la proteína globina, que forma parte de una sustancia de la sangre llamada **hemoglobina**. Dentro de cada glóbulo rojo hay millones de moléculas de hemoglobina. Su trabajo es cargar el oxígeno y llevarlo a todas las partes del cuerpo. Cuando el cuerpo produce menos hemoglobina de la necesaria aparece **anemia**.

¿Qué tipos de talasemia existen?

Hay diferentes formas de talasemia según los genes afectados (alfa o beta) y según la gravedad.

- **Portador/Talasemia *minor*:** también conocida como rasgo talasémico. Los glóbulos rojos son más pequeños de lo normal. Puede existir anemia leve, pero no causa problemas importantes ni interfiere con la vida diaria. No se debe confundir con la anemia por falta de hierro y los suplementos de hierro no la van a mejorar.
- **Formas más graves:** incluyen talasemia intermedia, talasemia mayor, enfermedad por hemoglobina H. Estas formas necesitan seguimiento médico especializado, para mejorar los síntomas y prevenir las complicaciones.

Se clasifican en:

- **No dependiente de transfusión:** anemia leve o moderada, puede requerir transfusiones ocasionales.
- **Dependiente de transfusión:** anemia grave que requiere transfusiones periódicas.

¿Por qué puedo necesitar transfusiones regulares? ¿En qué consisten?

En las formas más graves los valores de hemoglobina pueden ser demasiado bajos y suponer un riesgo. Con la transfusión se aportan glóbulos rojos a través de una vena del brazo con el objetivo de mejorar la anemia, sus síntomas y prevenir complicaciones asociadas a la enfermedad. Se suele realizar en el hospital y dura unas horas. Las transfusiones son seguras, pero aportan un exceso de hierro que el cuerpo no sabe eliminar.

¿Y en qué afecta el exceso de hierro?

El exceso de hierro se acumula a lo largo de los años en distintos tejidos y puede dañar órganos tan importantes como el **corazón** y el **hígado**, y causar alteraciones hormonales, además de afectar al crecimiento y el desarrollo. Por ello, uno de los pilares más importantes del tratamiento es la quelación. El **tratamiento quelante** es el tratamiento médico que tiene como objetivo eliminar el exceso de hierro del organismo. Los quelantes más usados hoy en día son orales, seguros y bien tolerados, aunque en ocasiones puede ser necesario añadir formas subcutáneas o intravenosas.

¿Se puede curar la talasemia?

El único tratamiento curativo es el trasplante de células madre. Consiste en aportar células madre sanas para reemplazar las células afectadas por la talasemia. Pero es un tratamiento intensivo que conlleva riesgos; por ello, no se realiza en todos los casos.

Se están dando muchos avances en terapia génica, una estrategia transformadora, posiblemente curativa, aunque no disponible en la actualidad.

¿En qué puedo ayudar yo como paciente?

Acudir a las visitas médicas es fundamental, así como tener una buena adherencia al tratamiento. Resuelva cualquier duda que tenga con su médico. Lleve una dieta sana y equilibrada y haga ejercicio suave con

regularidad, ya que puede ayudar a prevenir las complicaciones. Asegúrese de tener todas sus vacunas al día.

¿Qué les puede pasar a mis hijos/as?

Corre el riesgo de tener hijos con talasemia si su pareja también es portadora o padece una talasemia clínicamente significativa. Si planea tener un hijo y sabe que es portador, es recomendable que su pareja también se haga la prueba para poderles ofrecer el consejo genético adecuado.

Hoja de información para médicos de Atención Primaria

La actuación de la atención primaria es fundamental para la sospecha clínica y el diagnóstico precoz. También tienen un papel clave en la prevención, el control de comorbilidades, la adherencia terapéutica y el apoyo psicosocial.

¿Cuándo debe sospechar una talasemia un médico de Atención Primaria?

Las talasemias son un grupo de trastornos hematológicos hereditarios caracterizados por una **disminución o ausencia en la síntesis de cadenas de globina**. Las formas clínicamente más relevantes son la α -talasemia y la β -talasemia, debidas a la reducción o la ausencia de síntesis de cadenas α o β , respectivamente. Esto se traducirá analíticamente en microcitosis e hipocromía.

Por tanto, se debe sospechar una talasemia ante una **anemia microcítica hipocrómica no ferropénica**, sobre todo si además existe historia familiar. La talasemia puede presentarse como rasgo talasémico o como una talasemia clínicamente relevante. Esta distinción es fundamental, ya que la expresión clínica y el manejo son muy diferentes.

- **Rasgo talasémico:** número de hematíes alto, con un volumen corpuscular medio (VCM) bajo con hemoglobina normal o discretamente disminuida. Un VCM marcadamente bajo, sin anemia o con anemia muy leve debe hacer sospechar un rasgo

Aspectos clave del seguimiento desde Atención Primaria en formas moderadas/graves

Osteoporosis	Muy frecuente en TDT. Se recomienda realizar densitometrías óseas desde infancia/adolescencia y cada 1-2 años. Correcta suplementación de calcio/vitamina D y muchos requieren bifosfonatos
Diabetes mellitus	Por toxicidad férrica pancreática. Frecuente tanto en TDT como en TNDT. Cribado, control y derivación a endocrinología si fuera necesario
Otros trastornos endocrinos	Asociados a sobrecarga férrica: hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo hipogonatro...
Riesgo trombótico	Mayor riesgo de trombosis venosas, especialmente en esplenectomizados
Complicaciones cardíacas	Disfunción ventricular, arritmias, hipertensión pulmonar
Transfusiones	El umbral transfusional difiere al de otras patologías. El objetivo de Hb pretransfusional es 9,5-10,5 g/dL para suprimir la eritropoyesis ineficaz y mejorar calidad de vida
Quelación	Previene el daño cardíaco, hepático y endocrino por sobrecarga férrica y es fundamental en el manejo de la enfermedad. El deferasirox es el quelante oral más utilizado, puede causar diarrea y se debe vigilar la nefro- y hepatotoxicidad. Con la deferiprona hay riesgo de agranulocitosis
Vacunación e infecciones	Especial atención en esplenectomizados por el riesgo de sepsis por bacterias encapsuladas. Calendario vacunal actualizado y vacunas estacionales
Promoción de la salud	Estilo de vida saludable, promover una vida activa desde la infancia

talasémico, aunque exista ferropenia, puesto que no es rara su asociación, sobre todo en mujeres en edad reproductiva.

- Heredan la mutación causante de uno de sus progenitores y no presentan enfermedad clínica por lo que no requieren un seguimiento especializado, pero sí **consejo genético**. Es importante **no tratar con hierro a pacientes con rasgo talasémico si no hay ferropenia demostrada**.
- **Talasemia no dependiente de transfusión**(TNDT/intermedia/enfermedad de Hb H): anemia moderada. Pocas o ninguna transfusión en la infancia. Riesgo de complicaciones progresivas (sobrecarga férrica, trombosis, úlceras, hipertensión pulmonar, complicaciones cardiovasculares...).
- **Talasemia dependiente de transfusión** (TDT): anemia grave desde la infancia. Requiere transfusiones periódicas y tratamiento quelante. Seguimiento multidisciplinario.

Bibliografía

1. Thalassaemia International Federation (TIF). TIF publications. Disponible en: <https://thalassaemia.org.cy/tif-publications/>.
2. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Thalassaemia. CDC; 2025. Disponible en: <https://www.cdc.gov/thalassaemia/index.html>.

Resumen de recomendaciones de monitorización

Montserrat López Rubio

Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares, Madrid

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (I)

Qué	Pacientes con talasemia dependiente de transfusión (TDT)	Pacientes con talasemia no dependiente de transfusión (TNDT)
Fisiopatología y clínica		
Diferencias fisiopatogénicas entre TDT y TNDT	En la TDT, la eritropoyesis del paciente está parcialmente inhibida por las transfusiones que, además de corregir la anemia parcialmente, mejoran el resto de las complicaciones de la eritropoyesis ineficaz (EI). La sobrecarga de hierro es fundamentalmente causada por las transfusiones, existiendo un mayor riesgo de hemosiderosis	La TNDT se caracteriza por una elevada EI, con todas sus consecuencias clínicas, al igual que hipertensión pulmonar (HTP), predisposición a la trombosis y sobrecarga férrica endógena

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (II)

Qué	TDT	TNDT
Fisiopatología y clínica		
Manifestaciones clínicas	Anemia grave de inicio muy precoz, habitualmente antes de los 2 años de vida, con cifras de hemoglobina (Hb) < 7 g/dL. Las complicaciones a medio y largo plazo derivan tanto de la anemia crónica como de la sobrecarga férrica	Anemia de grado variable, con cifras de Hb 7-10 g/dL, sin requerir transfusiones regulares. La sintomatología se inicia durante la infancia tardía o la adolescencia, con casos diagnosticados en la edad adulta. Los síntomas pueden ser superponibles a la TDT
Diagnóstico		
Exploración clínica e historia familiar, hemograma completo y morfología eritrocitaria, balance del hierro, electroforesis capilar y/o cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC)	Ante sospecha de talasemia en pacientes con anemia microcítica hipocrómica	Ídem

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (III)

Qué	TDT	TNDT
Diagnóstico		
Estudios moleculares para confirmar genotipo β y estado de α -talasemia, tipificación HLA	Al diagnóstico, antes de la terapia génica y en el asesoramiento genético	Asesoramiento genético
Enfermedad cardíaca		
Causas	Anemia crónica, miocardiopatía y arritmias por sobrecarga de hierro	Además, HTP, especialmente en esplenectomizados
Ecocardiografía (incluyendo TRV)	Anual, comenzando a los 10 años	Anual
Electrocardiograma	Regular, cuando esté indicado clínicamente	Ídem
Evaluación del riesgo tromboembólico (enfermedad tromboembólica venosa -ETV-)	En situaciones médicas o quirúrgicas, basadas en guías locales, especialmente en pacientes mayores esplenectomizados, con niveles bajos de Hb pretransfusional o gestantes	Ídem

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (IV)

Qué	TDT	TNDT
Enfermedad cardiaca		
Resonancia magnética (RM) T2 *	Si sospecha de sobrecarga férrica	Ídem
Enfermedad hepática		
Causas	Fundamentalmente por sobrecarga férrica y hepatitis. En TNDT, además, litiasis biliar	
Parámetros de balance férrico: ferritina, índice de saturación de la transferrina (IST)	Cada 6 meses o anual. Si valores de ferritina > 1.000 o IST > 75% solicitar RM para valorar sobrecarga férrica	Ídem
AST, ALT, FA, GGT y bilirrubina	Cada 3 meses	Ídem (mayores de 10 años)
Screening de los virus de la hepatitis B (VHB), C (VHC) y E (VHE). Vacunación y seguimiento serología con carga viral si positiva	Al diagnóstico, de manera regular y siempre que aumenten las transaminasas	Ídem, aunque con menor frecuencia
Tiempo de protrombina y albúmina	Cada 3 meses en pacientes con daño hepático grave	Ídem

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (V)			
Qué	TDT	TNDT	
Enfermedad hepática			
Ecografía hepática y elastografía	Anual, comenzando a los 18 años. Cada 6 meses, si daño hepático grave y en pacientes con sobrecarga hepática grave, edad > 45 años o hepatitis viral crónica. Detección de litiasis biliar	Ídem	
Alfafetoproteína	Cada 6 meses en pacientes cirróticos y en pacientes con sobrecarga hepática grave, edad > 45 años o hepatitis viral crónica	Ídem	
Elastografía transitoria y FIB-4 (en no esplenectomizados) para seguimiento de fibrosis/cirrosis	En pacientes con daño hepático avanzado	Ídem	

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (VI)		
Qué	TDT	TNDT
Esplenomegalia		
Exploración física		En cada visita clínica
		Evitar en < de 5 años
		Indicaciones:
		• Si otras intervenciones para el tratamiento de la anemia están contraindicadas • Hiperesplenismo con empeoramiento de la anemia; leucopenia o trombocitopenia grave que provoca infecciones bacterianas recurrentes o hemorragias • Esplenomegalia acompañada de síntomas como dolor en el cuadrante superior izquierdo o saciedad precoz • Esplenomegalia masiva, con riesgo de ruptura
Esplenectomía		

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (VII)

Qué	TDT	TNDT
Crecimiento, desarrollo y alteraciones óseas		
Causas	Anemia crónica y sobrecarga férrica	
Evaluación clínica y auxológica (peso, talla, índice de masa corporal –IMC–, velocidad de crecimiento, Tanner)	Cada 6 meses en niños y adolescentes, hasta completar el crecimiento puberal	Semestral en < 18 años con edad ósea anual
Déficit de hormona del crecimiento (GH): niveles de IGH-1 y GH	Anualmente, comenzando a los 10 años o antes, en caso de sobrecarga grave de hierro u otros déficits pituitarios	Ídem
Enfermedad ósea: densitometría y vitamina D	Cada 1-2 años desde los 10 años	Ídem
Alteraciones endocrinas		
Causas	Sobrecarga de hierro, anemia crónica y expansión medular	

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (VIII)			
Qué	TDT	TNDT	
Alteraciones endocrinas			
Hipotiroidismo	Medir T4 y TSH anualmente desde los 9 años. Cada 6 meses en pacientes con sobrecarga férrica. Cada 3 meses en pacientes que reciben fármacos que interfieren con la función tiroidea (por ejemplo, amiodarona)	Ídem	
Hipoparatiroidismo	Ca, P y vitamina D anual desde 10 años. Determinación de PTH si indicado	Ídem	
Diabetes	Glucemia en ayunas regular, tolerancia oral a la glucosa e índice de resistencia a la insulina (si indicado) a partir de los 10 años, anual	Ídem	
Insuficiencia adrenal	Na, K, cortisol ± ACTH anual comenzando en la adolescencia	Anual	

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (IX)

Qué	TDT	TNDT
Alteraciones endocrinas		
Trastornos del desarrollo puberal: volumen testicular, mamario, velocidad de crecimiento y escala de Tanner Hipogonadismo si falta desarrollo testicular o desarrollo mamario en > 16 años	Cada 6 meses, comenzando desde antes de los 10 años, hasta completar el crecimiento puberal	Anualmente entre los 10 y 17 años de edad
	En adultos, seguimiento de infertilidad, hipogonadismo secundario e impotencia	Ídem
Hipogonadismo femenino		
Ritmo menstrual, para detectar oligo/amenorrea	Cada 6 meses	Ídem
FSH, LH, estradiol y ecografía pélvica	En pacientes con oligo/amenorrea (> 13 años)	Ídem
Hipogonadismo masculino		
FSH, LH, testosterona. Pubertad retrasada si > 14 años	Anual, comenzando en la pubertad	Ídem

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (X)		
Qué	TDT	TNDT
Manifestaciones cutáneas, coleditiasis y hematopoyesis extramedular		
Causas	Hemólisis crónica y eritropoyesis ineficaz. Alto riesgo en pacientes adultos, mínimamente transfundidos, Hb < 10 g/dL y niveles bajos de Hb F	
Úlceras maleolares	Inspección visual en cada visita	Más frecuentes que en TDT
Colelitiasis	Ecografía abdominal periódica o si sintomática	Más frecuentes que en TDT
Hematopoyesis extramedular	RM en masas sintomáticas (compresión medular)	Más frecuente que en TDT
Hipertensión pulmonar		
Causas	Hemólisis, sobrecarga férrica, estados protrombóticos	
Factores de riesgo y evaluación diagnóstica	Ecocardiograma, cateterismo si sospecha por ecocardiograma, RM cardíaca y biomarcadores (BNP/NT-proBNP) en pacientes sintomáticos o con factores de riesgo	Más frecuente que en pacientes TDT, especialmente en esplenectomizados Realizar ecocardiograma anual para valoración de TRV, especialmente en pacientes con alto riesgo de trombosis (ver complicaciones trombóticas)

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (XI)

Qué	TDT	TNDT
Complicaciones trombóticas		
Causas	Esplenectomía, trombocitosis persistente y eritropoyesis ineficaz	
Factores de riesgo y evaluación diagnóstica	Técnicas diagnósticas igual que en la población general. Especial vigilancia y profilaxis perioperatoria en esplenectomizados	Más frecuente que en pacientes TDT Alto riesgo de trombosis y ACVA especialmente en pacientes con las siguientes características: adultos, esplenectomizados, mínimamente transfundidos, Hb < 10 g/dL, plaquetas > 500 × 10 ⁹ /L, eritroblastos > 300 × 10 ⁹ /L, sobrecarga férrica, HTP, gestación, inmovilidad, malignidad, historia personal o familiar de trombosis Valorar profilaxis con anticoagulantes o antiagregantes en estas situaciones Terapia similar a pacientes no talasémicos

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (XII)		
Qué	TDT	TNDT
Complicaciones Infecciosas		
Causas	Eritropoyesis ineficaz, infecciones transmitidas por transfusión, sobrecarga férrica y quelantes de hierro, esplenectomía	
	HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-VIH anual Vacunación, tratamiento antibiótico precoz, suspender quelantes del hierro en caso de infección	Mayor riesgo en esplenectomizados, pero menor riesgo de transmisión por transfusiones. Individualizar
Fertilidad y embarazo		
Disminución de fertilidad si sobrecarga férrica en hipótesis y gonadal	Control estricto del hierro desde la infancia (quelación eficaz) Detección precoz y tratamiento del hipogonadismo	Sobrecarga férrica más tardía. Ver hipogonadismo

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (XIII)		
Qué	TDT	TNDT
Fertilidad y embarazo		
Embarazo de alto riesgo	Manejo multidisciplinario Suspender quelación en primer trimestre Mantener Hb > 10 g/dL Profilaxis de eclampsia con ácido acetilsalicílico (AAS) 75-150 mg/día desde semana 12 a 36 Considerar heparina de bajo peso molecular (HBPM) desde semana 28 hasta 6 semanas posparto	Mantener Hb > 8 g/dL
Transfusión de hemoderivados		
Indicación	En todos los pacientes	Considerar las transfusiones de sangre para controlar posible disminución de Hb en situaciones clínicas agudas, como durante una infección aguda, un embarazo, una pérdida de sangre o una cirugía

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (XIV)

Qué	TDT	TNDT
Transfusión de hemoderivados		
Tipificación extendida de antígenos eritrocitarios; al menos (Rh C, c, D, E, e y Kell) Sí es posible, fenotipo/genotipo completo	Antes de la primera transfusión	Riesgo de aloinmunización especialmente en gestación, esplenectomizados y no transfusión previa o mínima. Seguir las mismas pautas que en TDT
Nuevos anticuerpos y prueba de aglutinación indirecta/pruebas cruzadas	Antes de cada transfusión	Ídem
Transfundir sangre almacenada de menos de 2 semanas y leucorreducida	Conseguir supervivencia de > 75% de hematíes a las 24 horas posttransfusión	Ídem
Hemovigilancia y monitorización de eventos adversos	Durante la transfusión	Ídem
Hemoglobina	Antes y después de cada transfusión	Ídem

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (XV)

Qué	TDT	TNDT
Sobrecarga férrica y quelación		
Cálculo del hierro transfusional	Anual	No aplica
Ferritina sérica	Al menos cada 3 meses, desde el inicio de la terapia transfusional. Cifras > 1.000 ng/mL indicativas de sobrecarga férrica	Cada 3 meses. Menor correlación con la sobrecarga hepática. Cifras > 800 ng/mL son indicativas de sobrecarga férrica
Concentración de hierro hepático (LIC) por RM	Anual, a partir de los 8-10 años	En > 10 años, cada 12-24 meses si no reciben quelantes de hierro
Concentración de hierro miocárdico por RM T2*	Anual, a partir de los 8-10 años	Solo en pacientes mayores con sobrecarga de Fe
Monitorización de eventos adversos de quelación férrica	De forma continua durante el tratamiento quelante	Ídem
Adherencia al tratamiento quelante	De forma continua	Ídem

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (XVI)

Qué	TDT	TNDT
Malignidad		
Screening para tumores sólidos y hematológicos	Seguir guías locales	Ídem
Enfermedad renal		
Creatinina sérica y análisis de orina con ratio proteína/creatinina	Cada 6 meses	
Ca, P, Mg, ácido úrico y orina de 24 horas para determinar ratios proteína/creatinina y calcio/creatinina	Anualmente, comenzando a los 10 años	
Ecografía renal	Cada 2 años, comenzando en la adolescencia y en caso de alteraciones de laboratorio	

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de monitorización (XVII)

Qué	TDT	TNDT
Nutrición		
25OH-vitamina D	Cada 6 meses para mantener niveles > 30 ng/mL	Ídem
Cobre, magnesio, selenio, zinc, folato, vitamina C, vitamina E, colesterol y triglicéridos	Anualmente, comenzando a los 10 años	Ídem
Calidad de vida		
Test/Encuestas de calidad de vida, bienestar psicológico	Regular	Regular
ACTH: hormona adrenocorticotrópica; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; FA: fibrilación auricular; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; PTH: hormona paratiroidea; TRV: velocidad de regurgitación de la válvula tricúspide; TSH: hormona estimulante de la tiroides; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana		

Glosario

α : alfa

β : beta

γ : gamma

$\gamma\delta\beta$: gamma delta beta

δ : delta

$\delta\beta$: delta beta

ϵ : épsilon

$\epsilon\gamma\delta\beta$: épsilon gamma delta beta

ζ : zeta

Ac: anticuerpo

ACVA: accidente cerebrovascular agudo

AE (*adverse events*): acontecimientos adversos

AMH: hormona antimülleriana

Bb: bilirrubina

CFA: recuento de folículos antrales

CH: concentrado de hematíes

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

DEXA: densitometría

DFO: deferoxamina

DFP: deferiprona

DFX: deferasirox

DGP: diagnóstico genético preimplantacional
DM: diabetes mellitus
EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation
EI: eritropoyesis ineficaz
EICR: enfermedad injerto contra receptor
EPO: eritropoyetina
ERFE: eritroferrona
FA: fibrilación auricular
FS: ferritina sérica
GETH-TC: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular
Hb A: hemoglobina normal del adulto
Hb F: hemoglobina fetal
Hb: hemoglobina
HBA1, HBA: genes α
HBA1c: hemoglobina glicosilada
HBB: genes β
HBD: genes δ
HBE1: gen ϵ
HBG2, HBG1: genes γ
HBZ: gen $\beta \zeta$
hCG: gonadotropina coriónica humana
HCM: hemoglobina corpuscular media
HEM: hematopoyesis extramedular
HIE: hipertensión inducida por el embarazo
hMG: gonadotropina menopáusica humana
HTP: hipertensión pulmonar
IMC: índice de masa corporal
IT: independencia transfusional

ITT: infecciones transmitidas por transfusión

LIC (*liver iron concentration*): concentración hepática de hierro

MIC (*miocardial iron concentration*): concentración miocárdica de hierro

MRONJ (*medication-related osteonecrosis of the jaw*): osteonecrosis mandibular

NTBI (*non-transferrin bound iron*): hierro no unido a la transferrina

RBC (*red blood cell*): recuento eritrocitario

RCIU: retraso del crecimiento intrauterino

RDW (*red blood cell distribution width*) o ADE: ancho distribución eritrocitaria

RM: resonancia magnética

ROS (*reactive oxygen species*): especies reactivas de oxígeno

RTHR: reacciones transfusionales hemolíticas retardadas

SF: sobrecarga férrica

TDT: talasemia dependiente de transfusión

TEP: tromboembolismo pulmonar

TEV: tromboembolismo venoso

TG: terapia génica

TIF: Thalassaemia International Federation

TNDT: talasemia no dependiente de transfusión

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

TRIM: *transfusion-related immunomodulation*

TRV (*tricuspid regurgitation velocity*): velocidad de regurgitación de la válvula tricúspide

TVP: trombosis venosa profunda

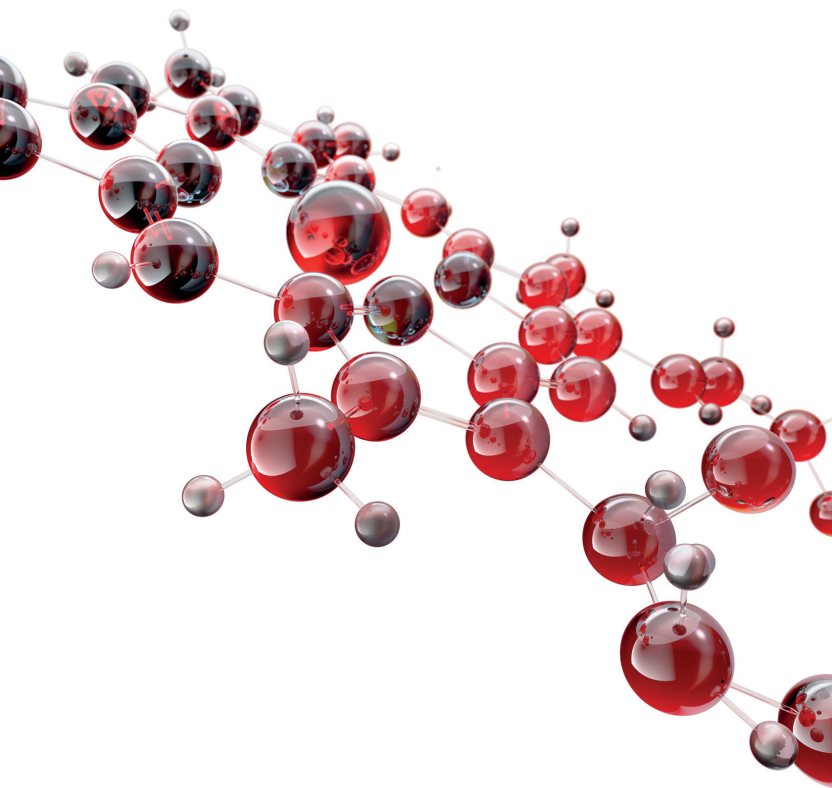
VCM: volumen corpuscular medio

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VHE: virus de la hepatitis E

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana



Entidades patrocinadoras:

avanzanite[®]
BIOSCIENCE

 Bristol Myers Squibb[®]