



# acerca de la talasemia

DRA ANDROULLA ELEFThERIOU

acerca de la talasemia

acerca acerca de la talasemia  
de la talasemia  
acerca de la talasemia



ISBN: 978-9963-623-88-4



PUBLICACIONES DE LA FEDERACION INTERNACIONAL DE TALASEMIA (4)





PUBLICADO POR LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE TALASEMIA

ISBN: 978-9963-623-88-4

© 2010 Team up Creations Ltd  
14 Othonos str, 1016 Nicosia - Chipre

Todos los derechos reservados.

Ninguna parte de este libro puede reproducirse, almacenarse en un sistema con recuperación ni transmitirse de ninguna forma o por ningún medio electrónico, mecánico, fotocopia, microfilmación, grabación ni de ninguna otra manera, sin permiso escrito de TIF.

Impreso en Nicosia, Chipre.

**FUNDATAL**  
*fundación argentina de talasemia* 

MEMBER  
THALASSAEMIA  
INTERNATIONAL  
FEDERATION



**Título original:** "About Thalassaemia"  
**Traducción:** Fundación Argentina de Talasemia "FUNDATAL"

[www.fundatal.org.ar](http://www.fundatal.org.ar)

TRADUCCIÓN Y REPRODUCCIÓN CON PERMISO ESCRITO  
DE LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE TALAEMIA



## Acerca de la autora

La Dra. Androulla Eleftheriou obtuvo sus títulos de grado y de post-gradado en la Universidad de Londres, en los campos de Microbiología y Virología. Recibió becas diversas otorgadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Comisión Fulbright, y cuenta con un cargo honorario como investigadora en el University College Medical School del Reino Unido. Llevó a cabo su post-doctorado en el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, Georgia, en los Estados Unidos de América.

La Dra. Androulla Eleftheriou fue Jefa del Virus Reference Centre del Ministerio de Salud de Chipre desde el año 1990 y participó directamente en su fundación. Organizó numerosos talleres, conferencias y proyectos, tanto nacionales como internacionales, en los que participó activamente. Actualmente, es Consultora de la OMS en los temas relacionados con su campo de experiencia.

El principal interés en el trabajo de investigación de la Dra. Androulla Eleftheriou ha sido en el área de las infecciones virales en talasemia mayor. A través de su investigación mantuvo contacto directo con médicos e investigadores científicos involucrados en el área, así como con pacientes de talasemia en diversos países de todo el mundo. Desde el año 1993, la Dra. Eleftheriou colabora en forma voluntaria con la Federación Internacional de Talasemia (TIF).

Por medio de sus publicaciones, la TIF trabaja para facilitar el acceso a la información médica sobre talasemia. Quizá de mayor importancia, la TIF también brinda oportunidades médicas personales para que los profesionales, por medio de talleres educativos, puedan continuar aprendiendo acerca de la talasemia.

En el año 1997, la TIF creó un nuevo cargo, el de Coordinador Científico, para que se encargase de estas tareas, la propuesta unánime fue que la Dra. Eleftheriou fuese la elegida – cargo que ella aceptó con gran satisfacción-. Desde entonces continúa en su cargo, cumpliendo con sus obligaciones independientemente de su cargo oficial en el gobierno.

acerca

A través de su trabajo con la TIF, la Dra. Eleftheriou llevó a cabo numerosos proyectos locales e internacionales en estrecha colaboración con los médicos y las asociaciones de talasemia de todo el mundo. Ha realizado varias publicaciones en nombre de la TIF y varias en colaboración con la OMS y otros organismos en un amplio rango de temas científicos. Asimismo es la Editora en Jefe de la revista cuatrimestral de la TIF.



## Agradecimientos

Quisiera agradecer la contribución del Dr. Michael Angastiniotis, Asesor Médico de la TIF, quien revisó el libro y ofreció su experta guía y valiosos comentarios y sugerencias.

También quisiera agradecer la contribución de los siguientes expertos profesionales, miembros del Comité Asesor de la TIF, quienes revisaron las secciones correspondientes a su especialidad y contribuyeron con valiosos comentarios y sugerencias.

### **Prof. John Porter**

Departamento de Hematología  
University College London  
98 Chenies Mews, Londres, WC1E 6HX  
Reino Unido

### **Dr. Malcolm Walker**

Consultor en Cardiología  
Instituto Hatter  
Cecil Fleming House  
University College London Hospitals  
Grafton Way, Londres WC1E 6AU  
Reino Unido

### **Prof. Nica Cappellini**

Ospedale Maggiore Policlinico  
Padiiglione Graneli  
Via F. Sforza 35  
Milano 20122 Italia

Deseo expresar mi agradecimiento por la ayuda del **Dr. S. Christou**, médico, y la **Sra. A. Kyrii**, técnica de laboratorio, ambos miembros del equipo del Centro de Talasemia de Nicosia y al Ministerio de Salud de Chipre, que facilitó algunas diapositivas y tablas.

Asimismo, deseo expresar mi agradecimiento por la experta ayuda de la **Dra. Helen Perry**, miembro del equipo de la TIF, en la edición y preparación del glosario de este libro.

## Dedicatoria

Este libro está dedicado a todos y cada uno de los pacientes de talasemia de todo el mundo, a aquellos que conozco y con quienes me encontré, a aquellos que conozco pero aún no me he encontrado, y a los cientos de miles que viven en todo el mundo con quienes nunca tendré la oportunidad de encontrarme. Su determinación de vivir y triunfar son los elementos que me motivaron y me dieron fuerzas para unirme a su lucha. Su inmenso coraje y paciencia infinita me enseñaron cómo luchar sin perder.

## Traductora

Arq. Adriana Feldman de Justo, Bachiller Internacional y GCSE Cambridge University. Miembro Asociado de la Federación Internacional de Talasemia desde 1998. Miembro fundador de la Fundación Argentina de Talasemia "FUNDATAL" y Presidente del Consejo de Administración desde 1999. Como traductora oficial de la TIF tradujo los libros "Protocolo para el Tratamiento de los Pacientes con Talasemia" (1998), "Lineamientos para el Manejo Clínico de la Talasemia" 1º y 2º edición (2001 y 2008), "Cumplimiento con el Tratamiento Quelante de Hierro con Desferoxamina" (2001), además de cuadernillos, folletos, videos y posters. A partir del año 2002 es autora de folletos informativos y cuadernillos para portadores: Beta-Talasemia, Alfa-Talasemia y Anemia Drepanocítica. En el año 2001 publica la primera página web en idioma español con información actualizada, confiable y comprensible para todos, a la que transformó en referente para personas de habla hispana.

## Revisora Científica

Dra. Aurora Feliú Torres, médica pediatra hematóloga, graduada con premio de honor en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Desde 1986 trabaja en el Servicio de Hematología-Oncología del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Formó un equipo multidisciplinario para la atención integral de los pacientes con talasemia mayor y otras hemoglobinopatías. Desde 1999 hasta 2007 ocupó el cargo de Coordinadora Científica de FUNDATAL y actualmente es miembro colaborador del Consejo Científico.

## Agradecimientos

Al **Dr. Gustavo Chiappe**, médico hematólogo, Jefe del Servicio de Hematología del Hospital "Julio Méndez" (IMOS), desde el año 2007 Coordinador Científico de FUNDATAL y al **Dr. Gustavo Magaldi**, médico hematólogo del Servicio de Medicina Transfusional del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" por su inestimable colaboración en la revisión de los capítulos 2 y 3 respectivamente.

Muy especialmente a la T.P Lilian Elizabeth Gentile -Traductora Pública Nacional-, especializada en Ciencias Médicas, contribuyó con la revisión completa de este libro, su larga experiencia y conocimientos fueron de gran ayuda para interpretar correctamente lo escrito por la autora.

## Índice

	Prefacio	x
	De la autora	xii
<b>Capítulo 1</b>	<b>Sangre y Talasemia</b>	<b>1</b>
	La sangre "el río de la vida"	1
	El rol de la sangre	1
	Composición de la sangre	3
	Sangre entera	3
	Tipos de grupos de sangre	6
	Enfermedades de la sangre	7
	Talasemia Mayor	
<b>Capítulo 2</b>	<b>Genética y Talasemia</b>	<b>9</b>
	Genes	9
	El defecto de los glóbulos rojos que lleva a una talasemia mayor	11
	Hemoglobina y Hierro	12
	Genes que controlan la síntesis de hemoglobina	14
	Fisiopatología de la talasemia	16
	Falta de cadenas $\beta$ -globina y exceso de cadenas $\alpha$ -globina	
	Diagnóstico de talasemia	18
	Métodos hematológicos comúnmente utilizados para diagnosticar talasemia mayor	19
	El tratamiento de la $\beta$ -talasemia mayor.	21
<b>Capítulo 3</b>	<b>Tratamiento transfusional</b>	<b>22</b>
	Cuando comenzar el tratamiento transfusional	22
	Cómo garantizar transfusiones seguras	24
	Genotipo del grupo sanguíneo	24
	Que sangre transfundir	25
	Eficacia de diferentes técnicas para remover glóbulos blancos	27
	Diseño de un régimen transfusional	29
	Verificación de la eficacia de un régimen transfusional	30
	Tratamiento de las reacciones transfusionales	34
<b>Capítulo 4</b>	<b>Sobrecarga de hierro y tratamiento quelante</b>	<b>38</b>
	El hierro en un organismo sano	38
	El hierro en la talasemia	38
	Como daña al organismo el exceso de hierro	40
	Desferoxamina (DFO) Desferal	41
	Cuando iniciar el tratamiento quelante	42
	Otras formas de administrar el DFO	44
	Evaluación de la eficacia del tratamiento con DFO	47
	Utilización de los niveles de ferritina para ajustar la dosis de DFO	48
	Contenido de hierro en la orina	50
	Complicaciones asociadas a la DFO y su tratamiento	50
	Embarazo	54
	Adherencia al tratamiento con desferoxamina	54
	Otras drogas para eliminar el hierro	55
	¿Cómo funciona la deferiprona? (L1)	56

	Adherencia al tratamiento con desferoxamina	54
	Otras drogas para eliminar el hierro	55
	¿Cómo funciona la deferiprona? (L1)	56
	Otros efectos adversos de la deferiprona	58
	Nueva droga oral para remover el exceso de hierro - Deferasirox	60
	Efectos adversos	62
	Embarazo y uso concomitante de Deferasirox	63
<b>Capítulo 5</b>	<b>Problemas médicos asociados con la talasemia y su tratamiento</b>	<b>64</b>
	Hiperesplenismo	64
	Esplenectomía e infecciones	65
	Complicaciones cardíacas y endocrinas	67
	Complicaciones cardíacas	67
	Evaluando la función cardíaca	68
	Complicaciones endocrinas	70
	Crecimiento	71
	Retraso puberal e hipogonadismo	72
	Hipotiroidismo	73
	Hipoparatiroidismo	73
	Diabetes mellitus	74
	Osteoporosis	75
	Fertilidad y reproducción	76
<b>Capítulo 6</b>	<b>Infecciones en la talasemia</b>	<b>78</b>
	Infecciones asociadas a transfusión	79
	Infección por virus de hepatitis B (VHB)	81
	Historia natural del VHB	81
	Tratamiento de la Infección crónica del VHB	82
	Hepatitis C (VHC)	83
	Historia natural de la hepatitis C (VHC)	83
	Tratamiento de la hepatitis C crónica (CHC)	84
	Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	85
	Otros virus	87
	Nuevos patógenos	88
	Nuevas preocupaciones de antiguos patógenos	88
	Seguridad de la sangre	89
	Contaminación bacteriana	89
	Nuevos enfoques para la seguridad de la sangre	90
	Seguridad y disponibilidad de sangre en el mundo en desarrollo	90
	Resumen de lo que finalmente sucede en pacientes con talasemia mayor no tratados	91
<b>Capítulo 7</b>	<b>Talasemia Intermedia y otras talasemias</b>	<b>92</b>
	Diagnóstico	93
	Manejo de la talasemia intermedia	94
	Quelación de hierro	95
	Problemas médicos en la talasemia intermedia	96
	Talasemias asociadas con "hemoglobinas anormales" o variantes estructurales de hemoglobina	98
	Hemoglobina anormal homocigota	98

<b>Capítulo 8</b>	<b>Regímenes terapéuticos establecidos y alternativas futuras</b>	<b>101</b>
	Trasplante de médula ósea (TMO)	101
	¿Qué es un trasplante de médula ósea?	101
	¿Cuáles son los riesgos?	102
	¿Cómo se pueden minimizar los riesgos?	102
	Otras alternativas al trasplante de médula ósea con un donante histocompatible (relacionado)	104
	Trasplante de sangre de cordón	105
<b>Capítulo 9</b>	<b>Otras alternativas de tratamiento</b>	<b>107</b>
	Inductores de hemoglobina fetal	107
	Terapia genética	107
	Diagnóstico pre-implante con HLA compatible	108
<b>Capítulo 10</b>	<b>Problemas psicosociales</b>	<b>109</b>
	El paciente	109
	Los padres	109
	Pacientes y padres	110
	Información y apoyo	110
	El paciente niño, adolescente y adulto con talasemia mayor	111
<b>Capítulo 11</b>	<b>Información adicional</b>	<b>114</b>
	Expectativa y calidad de vida	114
	Matrimonio y familia	117
<b>Capítulo 12</b>	<b>Epidemiología y prevención de la talasemia</b>	<b>118</b>
	Epidemiología	118
	Prevención	119
	La importancia de la prevención	120
	Cómo se hereda la talasemia	120
	Acerca de los portadores del rasgo de talasemia	121
	Porqué es importante saber si eres portador	121
	Otras "hemoglobinas anormales" y trastornos de la hemoglobina	121
	Para saber si eres o no un portador	124
	Quiénes deben hacerse estas pruebas de sangre	126
	Consanguinidad	127
	Opciones disponibles para las "parejas de riesgo"	127
	Pruebas al feto para talasemia	128
	<b>Glosario</b>	<b>132</b>
<b>Información útil</b>	<b>Dieta y talasemia</b>	<b>143</b>
	Medición del contenido de hierro cardíaco por T2*	151
	Tablas	152
	Abreviaturas, unidades y medidas utilizadas en el libro	158
	Páginas Web útiles	159
	Correspondencia e Información útiles	161

## Prefacio

La Federación Internacional de Talasemia (TIF) se estableció en el año 1986 con el objetivo de promover políticas que se encargaran de la prevención y la atención clínica apropiada de la talasemia en todo el mundo.

El establecimiento y el desarrollo de asociaciones nacionales de talasemia y de un programa educacional para brindar capacitación permanente a los especialistas que trabajan en el campo de la talasemia han estado entre los factores más importantes, a través de los cuales la TIF apunta a alcanzar estas metas. En este contexto, la TIF ha puesto considerable énfasis en fortalecer a los grupos nacionales de pacientes y padres, por constituir estos la forma más importante de presión sobre las autoridades de salud a fin de fomentar la promoción de políticas nacionales para la prevención efectiva y la atención clínica apropiada de la talasemia. Las asociaciones de talasemia, indudablemente también juegan un rol clave en las campañas públicas de concientización, parte muy importante de cualquier programa cuyo propósito sea el control de la talasemia.

La TIF también ha enfatizado la importancia de establecer un programa educacional productivo mediante la organización de talleres, seminarios y conferencias nacionales, regionales e internacionales y la publicación de una amplia gama de material traducido en distintos idiomas – desde información básica para pacientes, padres y público en general, cubriendo todos los aspectos de la enfermedad, su tratamiento y prevención, hasta textos científicos más especializados para médicos involucrados en el manejo clínico de la talasemia.

Este libro contribuirá en mucho a los esfuerzos que apuntan a brindar a pacientes y padres una valiosa fuente de información actualizada y precisa presentada de manera simple y en parte ilustrativa, cubriendo todos los aspectos de la talasemia, desde la causa y la naturaleza de la enfermedad hasta su tratamiento, prevención, y dimensiones sociales y emocionales.



La TIF está inmensamente agradecida a su Coordinadora Científica, Dra. Androulla Eleftheriou, por asumir el desafío de escribir este libro. Se espera – de hecho, tengo confianza – que este nuevo trabajo cuidadosamente actualizado ayude a darles a los pacientes y los padres la esperanza y el apoyo continuo que necesitan para hacer frente y luchar contra la talasemia.

Panos Englezos  
Presidente de TIF

## De la autora

Queridos amigos,

Cuando el Presidente de la Comisión Directiva de la Federación Internacional de Talasemia me solicitó que considerara escribir un libro acerca de la talasemia poniendo el foco de atención en las necesidades de pacientes y padres, dudé frente a lo que parecía ser una tarea sobrecogedora – años atrás destacados científicos pioneros en el campo de la talasemia realizaron una publicación altamente exitosa y muy popular-. Pero desde entonces, los avances alcanzados en todos los aspectos relacionados con el control de la talasemia han sido numerosos y significativos.

Decidí aceptar el desafío y escribir este libro a fin de incluir todos estos nuevos hallazgos, pero también por razones diversas. Primero, estoy profundamente comprometida con la TIF, así como con la iniciativa de promover sus objetivos. Más importante aún, siento un gran amor por la familia mundial de la talasemia, de la cual considero que formo parte.

Me he esforzado mucho por producir un libro, en principio para pacientes y padres, que provea información precisa y actualizada acerca de la talasemia –la enfermedad, su tratamiento y prevención-. Redoblé mi esfuerzo para presentar dicha información en lenguaje simple y claro. Esto no ha sido siempre factible, en particular en los capítulos en los que me preocupaba que la sobresimplificación del lenguaje pudiera alterar el significado preciso. Sin embargo, esperamos que el rico glosario que se encuentra al final del libro, así como los numerosos gráficos e ilustraciones, ayuden al lector a lograr un entendimiento más completo del texto en áreas donde no fue posible simplificar el lenguaje.

El lector notará que se le ha dado mayor énfasis a ciertos capítulos en particular. Se tomó la decisión de profundizar el detalle en algunas secciones donde sentí que el/los capítulos cubrían partes del régimen de tratamiento críticas para la supervivencia y la calidad de vida del paciente. En otras ocasiones, tal como es el caso de la sección de cardiología, la considerable cantidad de terminología médica y técnica utilizada impedía expandirme más.

Toda la información contenida en este libro ha sido extraída de informes y revisiones publicados. Mediante previa solicitud, la TIF puede facilitarle al lector las publicaciones correspondientes a cualquier tema o problema tratado en este libro.

Este libro, junto con el juego "Juega y aprende acerca de la talasemia" y el libro de historietas "Acerca de la talasemia", aún en preparación, pero que le seguirá pronto, ayudará a los pacientes de todas las edades y a sus padres a familiarizarse con la talasemia y su tratamiento.

También se espera que estas publicaciones desempeñen un rol útil ayudando a pacientes y padres a familiarizarse con varios de los términos médicos con los que pueden encontrarse al interactuar con el equipo médico o al leer acerca de talasemia en libros y publicaciones de mayor carácter científico.

Los pacientes que padecen enfermedades crónicas en países con políticas públicas establecidas tendientes a promover la concientización y el control de la talasemia y otros trastornos genéticos casi siempre están bien informados acerca de la enfermedad, y se encuentran a la búsqueda continua de información y actualizaciones respecto a nuevos descubrimientos.

Sin embargo, los pacientes que residen en países en desarrollo a menudo requieren más apoyo para adquirir información confiable y actualizada -información crucial-, tanto para ayudarlos en su propia lucha individual contra la enfermedad, como en la lucha más amplia para lograr que los gobiernos implementen políticas para el tratamiento adecuado.

Finalmente, este libro incluye un pequeño capítulo que explica cómo prevenir que los niños nazcan afectados por la talasemia -un tema importante-, tanto desde la perspectiva de salud pública, como en términos de asegurar la calidad del tratamiento brindado a los pacientes existentes. Sumar nacimientos de niños afectados limita seriamente los recursos disponibles para brindar la atención clínica adecuada para los pacientes existentes.



Dra. Androulla Eleftheriou



## Capítulo 1

### Sangre y Talasemia

Las talasemias son un grupo de desordenes que impiden al organismo producir una cantidad suficiente de sangre de alta calidad. Como veremos, el cuerpo humano depende de la sangre para sobrevivir, por lo tanto es importante comprender cualquier problema que afecte a la sangre y cómo lo enfrenta el organismo.

#### La Sangre, “el río de la vida”

La sangre es un fluido vital que conduce nutrientes a los **órganos** y **tejidos** y elimina las sustancias de deshecho. Un adulto saludable tiene entre 5 y 6 litros de sangre –aproximadamente un 7- 8% del total del peso corporal-.

La sangre circula por el cuerpo por medio del corazón, el cual la bombea a través de una red de “tuberías” llamadas vasos sanguíneos. Hay tres tipos distintos de vasos sanguíneos: arterias, venas y capilares (**ver 1a y 1b**), cada uno de diferente medida y función. El conjunto de estos vasos es conocido como el sistema circulatorio (**ver 1a**)

#### El rol de la sangre

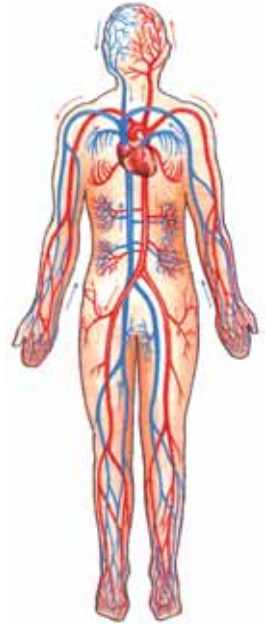
La sangre realiza funciones muy importantes:

(i) Transporta oxígeno: El organismo depende de la sangre para que le entregue los nutrientes esenciales que necesita para funcionar, y para desechar los productos venenosos de los cuales necesita deshacerse. Por ejemplo, todas las células y organismos vivos necesitan **oxígeno** –un gas que se encuentra en el aire que respiramos-, para sobrevivir y funcionar. La sangre toma el oxígeno de los **pulmones**, transportándolo a las distintas partes del cuerpo.

(ii) Recoge **dióxido de carbono**, otro gas producido por las células, que es un producto de deshecho, llevándolo nuevamente a los pulmones para que sea liberado al aire exterior. La sangre también acumula otros productos de deshecho, tales como la urea y el ácido úrico, transportándolos a los **riñones** y al **hígado**. Finalmente, estos desechos son eliminados de la sangre a través de la orina o la materia fecal (**ver 1c**). La sangre también:

1a

Rojo= sangre oxigenada  
Azul= sangre desoxigenada

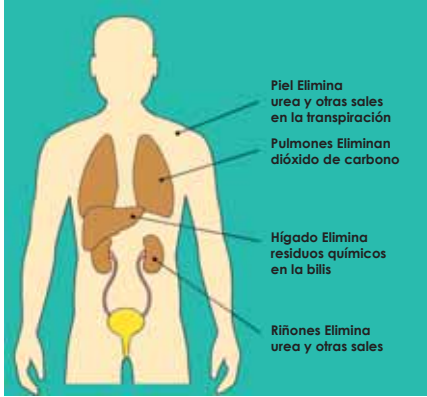


1b

sangre entra a saco aéreo

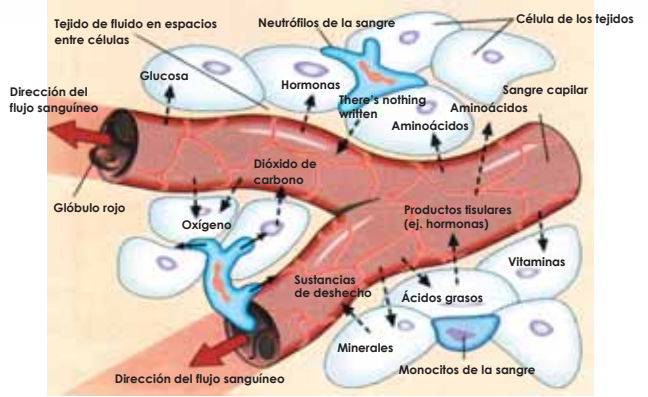


1c



1d

Intercambio entre la sangre y los fluidos tisulares a través de las paredes capilares

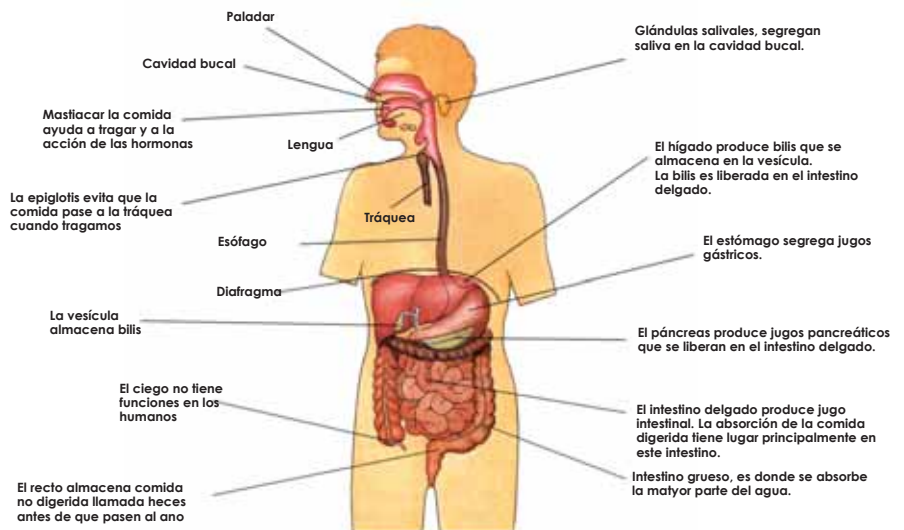


(iii) transporta unas sustancias especiales llamadas **hormonas**, que regulan la función de importantes sistemas del organismo, tales como el sistema **endocrino**, el **sexual** y el **reproductivo**.

(iv) libera nutrientes a distintas partes del cuerpo –**proteínas**, **grasas** y **carbohidratos**, producidos por alimentos procesados por el **aparato digestivo** (ver 1c y 1 d).

(v) ayuda al organismo a luchar contra las infecciones y las enfermedades por medio de células que forman parte de su sistema de defensa, el **sistema inmunológico**.

1e Sistema digestivo



## Composición de la sangre

La sangre se fabrica en la **médula ósea (ver 1f)**, un tejido que se encuentra en el medio (cavidad central) de los huesos. En los niños, las células de la sangre se fabrican en diversos tejidos del organismo. En los adultos, las células de la sangre sólo se fabrican en los huesos de la columna (vértebras), las costillas, la pelvis y el cráneo.

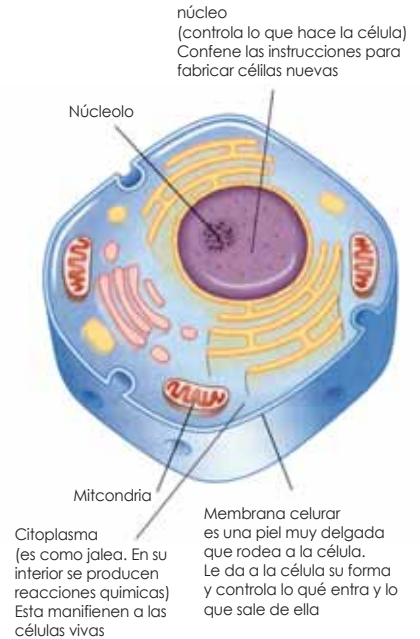
## Sangre entera

La sangre entera esta formada por dos partes:  
(i) la extracelular –la parte que no contiene células y  
(ii) la celular – la que sí contiene células-. Nuestros cuerpos están formados por billones de unidades microscópicas –pequeñísimos bloques de construcción- llamados **células**. Las células son extremadamente pequeñas como para ser vistas por el ojo humano. En la mayoría de los tejidos se unen formando bloques. Pero en la sangre, las células están flotando. Cada célula tiene 3 partes o componentes principales: el centro o núcleo, la sustancia que rodea el núcleo conocida como citoplasma, y la estructura que la rodea – la membrana celular- (**ver 1g**). Entre cada uno de estos compartimentos principales de la célula se encuentran numerosas estructuras más pequeñas y, cada una cumple con una función específica. De todas formas, buena parte de la célula es agua, junto con proteínas, grasas, carbohidratos, ácidos nucleicos, moléculas disueltas e iones inorgánicos. Las proteínas son los caballos de fuerza de nuestras células, y tenemos 100.000 tipos diferentes de proteínas en el cuerpo. Entre las funciones que cumplen se incluyen:

- Proveen de bloques de construcción a la mayoría de las estructuras celulares.
- Actúan como enzimas –catalizadores de reacciones químicas que permiten la vida
- Controlan la comunicación entre las superficies celulares
- Controlan la expresión de los genes
- Replican el material genético

(i) La parte extracelular de la sangre es un líquido amarillento llamado **plasma**, que forma el 55% de la sangre entera. El plasma esta formado por agua y sales, así como también por importantes proteínas que transporta por el organismo, tales como:

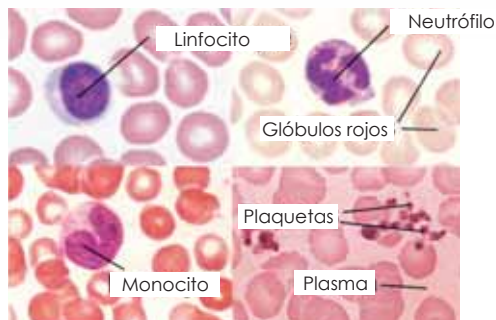
1g célula



1f médula ósea



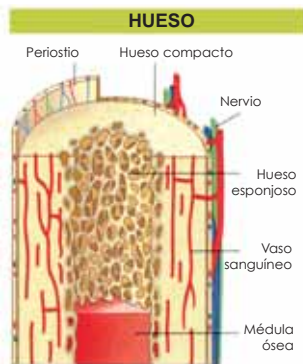
## 1h composición de la sangre



- **Albúmina:** la proteína principal de la sangre
- **Globulinas:** incluyendo la **gamma globulina**, esta compuesta por decenas de miles de anticuerpos que ayudan al organismo a luchar contra las infecciones y las enfermedades.
- **Fibrinógenos:** que permiten la coagulación de la sangre, limitando la pérdida de sangre fuera del cuerpo después de una herida

(ii) La parte celular de la sangre esta formada por tres tipos diferentes de células: glóbulos rojos o **eritrocitos**, glóbulos blancos o **leucocitos** y plaquetas o **trombocitos** (ver 1h).

## 1f



**Glóbulos Rojos o eritrocitos (GR)** El cuerpo contiene alrededor de 4.500.000 – 5.000.000/mm<sup>3</sup> de GR –prácticamente el 45% del volumen total-. Los GR también tienen el mayor porcentaje de supervivencia entre todos los elementos que componen la sangre -100 a 120 días-

La función principal de los GR es la de transportar el oxígeno a todo el organismo, uniéndolo a un compuesto llamado **hemoglobina**, la cual lo libera en cada célula del cuerpo. Los glóbulos rojos contienen muchas moléculas de hemoglobina – hasta 300 millones-, las cuales dan el color rojo a la sangre. De hecho, los GR están tan unidos a la hemoglobina que no contienen ciertas partes que encontramos en otras células, tales como el núcleo (ver 1h).

La membrana o recubrimiento exterior de un glóbulo rojo es muy flexible, como una pompa de jabón. Esto le permite moverse en distintas direcciones sin romperse, particularmente cuando atraviesa venas muy pequeñas (capilares) para distribuir el oxígeno donde sea necesario.

Los GR también contienen cantidades sustanciales de una enzima conocida como anhidrasa carbónica, que juega un papel importante en el transporte del dióxido de carbono desde los tejidos a los pulmones.

**Glóbulos Blancos o Leucocitos** (ver 1h) Forman el 1% de la sangre. Juegan un papel vital, trabajando como la defensa de primera línea del organismo contra agentes infecciosos invasores, tales como **bacterias**, **virus**, **hongos**, y **parásitos**. Los glóbulos blancos son un grupo de diversos tipos de células; cada una de ellas contribuye de distinta forma para combatir o prevenir infecciones y daño tisular. Usualmente se las clasifica de acuerdo con sus características morfológicas:



• **Granulocitos** o células polimorfonucleares, así llamadas por su apariencia granulosa y núcleo en forma de "lóbulo". Se subdividen de acuerdo al color que toman con el colorante del laboratorio.

- **neutrófilos (ver 1i)** (72% de los glóbulos blancos), al colorearlos son de color azul.
- **eosinófilos (ver 1j)** (15% de los glóbulos blancos), al colorearlos son de color rojo.
- **basófilos (ver 1k)** (0,5% de los glóbulos blancos) al colorearlos son de color violáceo.

• **Otros glóbulos blancos son:**

- **monocitos (ver 1l)** (4% de los glóbulos blancos)
- **linfocitos** (24% de los glóbulos blancos) (ver 1h)

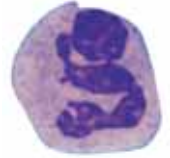
Los glóbulos blancos son de mayor tamaño que los glóbulos rojos pero son menores en cantidad –alrededor de 7.000/mm<sup>3</sup> de sangre-, y su tiempo de vida es mucho más corto –sólo 18-36 horas-.

Las **plaquetas** juegan un rol único, crucial en la sangre –ellas comienzan el proceso de coagulación (transformar la sangre en un coágulo) para prevenir la pérdida de sangre a través de un vaso sanguíneo dañado. Las plaquetas son las células sanguíneas más pequeñas del organismo (ver 1h). Hay alrededor de 200.000/mm<sup>3</sup> de sangre, con un tiempo de vida de 97 – 100 días.

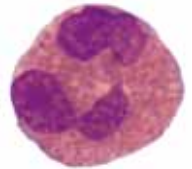
Tanto los glóbulos blancos como las plaquetas (no así los glóbulos rojos), contienen una parte central llamada **núcleo** y un margen exterior llamado **citoplasma**.

Los tres tipos de células de la sangre –glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas –, provienen de la misma célula precursor, conocida como célula madre **hematopoyética**. Estas células madre se multiplican extremadamente rápido. En exactamente 4 semanas, 10 células madre pueden multiplicarse para formar 30 billones de glóbulos rojos, 30 mil millones de glóbulos blancos y 12 billones de plaquetas –lo suficiente para reemplazar cada célula sanguínea-.

1i neutrófilo



1j eosinófilo



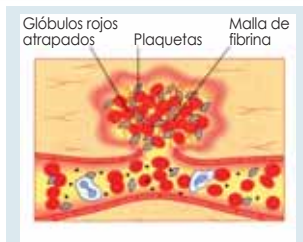
1k basófilo



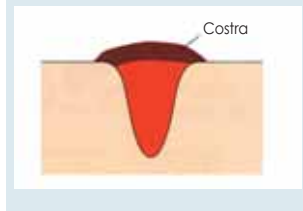
1l monocito



De Sysmex poster



1. La piel se corta y la sangre empieza a escaparse fuera del cuerpo.
2. En la sangre hay una proteína llamada fibrinógeno. Cuando las plaquetas se ponen en contacto con el aire transforman al fibrinógeno en hilos de fibrina. Los hilos forman una red sobre el corte.
3. Los glóbulos rojos quedan atrapados en la red y forman un coágulo de sangre que sella el corte.
4. El coágulo se seca para formar una costra. Bajo la costra se forma piel nueva.



## Tipos de grupos de sangre

Hay cuatro tipos de **grupos de sangre** principales: A, B, AB y O, que se identifican por el tipo de proteína -también conocidas como marcadores o antígenos-, que se encuentra en la superficie del glóbulo rojo. La sangre de cada persona pertenece a alguna de estas 4 categorías A, B, AB ó O, es decir, cada persona tiene glóbulos rojos de uno solo de estos grupos.

**Sangre Grupo A:** los glóbulos rojos llevan en su superficie un marcador A.

**Sangre Grupo B:** los glóbulos rojos llevan en su superficie un marcador B.

**Sangre Grupo AB:** los glóbulos rojos llevan en su superficie un marcador A y uno B.

**Sangre Grupo O:** los glóbulos rojos no llevan ni marcador A ni B en su superficie.

Los GR también pueden contener otro antígeno, no relacionado con el grupo sanguíneo – **el antígeno Rhesus (Rh)**-, la sangre que contiene el marcador Rh se describe como positiva, mientras que la que no lo contiene es descrita como negativa.

Se han descubierto más de otros 20 tipos de sangre, pero los nombrados son los más importantes y comúnmente conocidos.

Hay muchas razones por las cuales una persona puede necesitar saber cuál es su tipo de sangre. La más importante es cuando una persona necesita recibir sangre de otra persona, es decir, para una transfusión (**ver 1w**). En una transfusión, la sangre del donante (la persona que da su sangre) y la del receptor (la persona que la recibe) deben ser cuidadosamente compatibilizadas para que el organismo que la recibe no la rechace. El proceso de compatibilidad del grupo y el antígeno Rh –entre donante y receptor- debe realizarse en el laboratorio del banco de sangre, y se conoce como prueba de compatibilidad. Si el grupo de sangre y el factor Rh no son idénticos, el organismo receptor identificará esta sangre como un intruso y tratará de destruirla. El esfuerzo del cuerpo para luchar contra el “intruso”, la

1w

sangre incompatible, puede dar como resultado una enfermedad grave e incluso la muerte si no es diagnosticada y tratada en forma inmediata.

Grupo	Puede donar a	Puede recibir de
A	A y AB	A y O
B	B y AB	B y O
AB	AB	todos los grupos
O	todos los grupos	O

## Enfermedades de la sangre

Muchas enfermedades tienen su causa en anomalías de la sangre. Estas anomalías se categorizan de acuerdo a la parte de la sangre que esté afectada, hay enfermedades de los glóbulos rojos, de los glóbulos blancos y de la coagulación.

**Las enfermedades de los glóbulos rojos** incluyen a la talasemia. Una de las enfermedades más comunes de la sangre es la **anemia** – una enfermedad en la cual el organismo tiene un recuento de GR anormalmente bajo o un bajo nivel de hemoglobina-. El síntoma más común de la anemia es la fatiga (cansancio) porque la sangre falla en su transporte y liberación de oxígeno en el organismo. La anemia más común es la ferropenia (falta de hierro); en este caso la médula ósea no produce la cantidad necesaria de glóbulos rojos. Los pacientes normalmente se curan tomando un suplemento de hierro.



**Otros tipos de anemia**, sin embargo, son más severos. En las anemias hemolíticas –por ejemplo-, el organismo destruye los glóbulos rojos velozmente. En la **talasemia mayor**, los GR se destruyen casi al mismo tiempo en que se producen y la médula ósea no puede fabricar un número suficiente para reemplazarlos. Esta enfermedad es hereditaria –pasa de padres a hijos- y es muy severa. Durante muchos años se creyó que era intratable y que los pacientes inevitablemente morirían a temprana edad. Hoy sabemos que con un óptimo tratamiento pueden llevar una vida plena.

## Talasemia mayor

La talasemia mayor, también conocida como **Anemia de Cooley**, en principio se creyó limitada a la región que rodea al Mar Mediterráneo, por eso el nombre de Anemia del Mediterráneo o talasemia (talasemia) –éste derivado de la palabra griega “thalassa” que quiere decir mar-, lo cual significa anemias que surgen alrededor del mar –Mar Mediterráneo-.

La enfermedad también es llamada Anemia de Cooley después de que el Dr. Thomas Cooley –médico pediatra estadounidense-, junto con el Dr. Pearl Lee en el año 1927 –estudiando pacientes de origen italiano-, fueran los primeros en describir e informar algunas de las características clínicas típicas asociadas con la enfermedad.

La talasemia mayor, la más severa de las talasemias, es el objeto principal de este libro. La enfermedad es común en las zonas cálidas del mundo. De todas formas, las migraciones han introducido la talasemia en todo el mundo, particularmente en los países del norte, como el Reino Unido y Alemania (en Europa) y en los Estados Unidos y Canadá en América del Norte.

## Chapter 2

### Genética y Talasemia

La Talasemia es un enfermedad genética hereditaria –se transmite de padres a hijos a través de los **genes**-. No se transmite por la sangre, ni el aire, ni el agua, ni por medio de contacto físico o sexual con un paciente, ni puede causarla la desnutrición ni otras patologías.

#### Genes

Los genes son los planos específicos únicos de cada organismo individual, que brindan toda la información biológica necesaria para controlar el crecimiento y el desarrollo a lo largo de la vida –las unidades biológicas de la herencia-. La parte clave de cada gen es una sustancia química llamada ácido desoxirribonucleico o ADN.

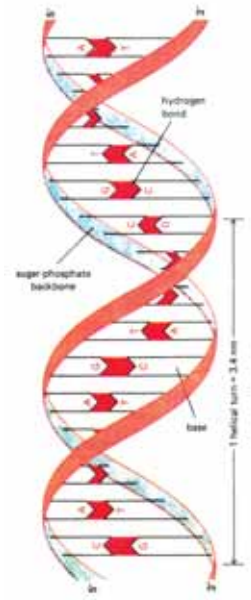
**ADN (ver 2a)** El ADN es semejante a una escalera de mano, con dos estructuras paralelas que sostienen una serie de peldaños. Cada peldaño esta formado por dos estructuras químicas apareadas, llamadas bases. Cada base está representada por letras diferentes: C, G, A, T – C por citosina, G por guanina, A por adenina y T por timina. Estas cuatro bases siempre se emparejan de manera estricta: A con T y C con G (**ver 2a**).

El orden en el cual se ubican a lo largo de la escalera le da al organismo un código genético. Tomado en su conjunto, el ADN de un organismo se denomina "genoma" (**ver 2b**). El genoma humano contiene miles de genes.

El ADN provee las instrucciones para construir todas las moléculas responsables de las funciones biológicas del organismo, tales como las proteínas.

El proceso de fabricar una molécula de un gen involucra a una maquinaria biológica en la célula lectora de la información que trae el gen. Esta información se copia dentro de una molécula similar al ADN, llamada ARN o ácido ribonucleico. Así como el ADN, el ARN contiene las bases guanina, adenina, y timina (G, A y T), pero en lugar de la cuarta base que es citosina (C), contiene uracilo (U). Otra diferencia entre el ADN y el ARN es que esta última es una estructura similar a una escalera pero de una sola hilera, no de dos. La función del ARN es la de actuar como mensajero (mARN) para llevar información desde el ADN a la maquinaria biológica de la célula responsable de fabricar productos biológicos tales como las proteínas.

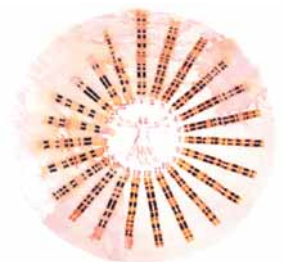
2a ADN



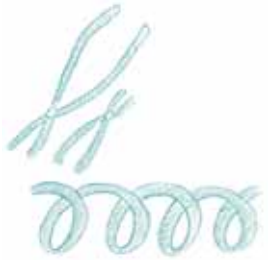
2a ADN



2b genoma



## 2c Cromosoma



Se necesitan numerosos genes para llevar a cabo las múltiples y complicadas funciones biológicas del organismo humano. Estos genes se mantienen unidos en la célula en largas piezas de ADN, llamadas **cromosomas**. Cada célula humana (excepto los óvulos y los espermatozoides) tiene 2 copias de cada cromosoma, una de la madre y otra del padre.

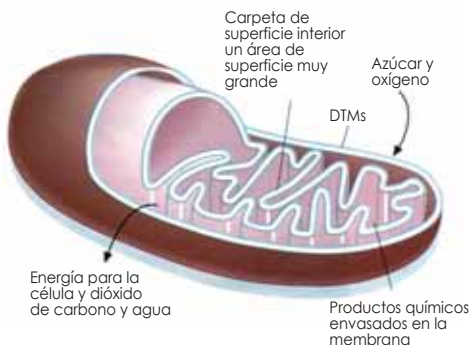
Las diferentes clases de organismos tienen un número distinto de cromosomas. Los seres humanos tienen 23 pares de cromosomas, o sea 46 en total (**ver 2c**). Veintidós pares, o un total de 44 tanto en las mujeres como en los hombres, y se denominan **autosomas**, mientras que un par, los dos **cromosomas sexuales**, deciden el género. Cada ser humano tiene un cromosoma en cada par, uno de su madre y otro de su padre.

Después de años de investigación, ha sido posible identificar numerosos genes que cuando están afectados son responsables de distintas enfermedades genéticas.

**Las patologías genéticas** pueden dividirse en cuatro categorías:

- 1. Anormalidades cromosómicas** – resultan cuando todo el cromosoma o gran parte de sus segmentos falta, está duplicado o alterado.
- 2. Defectos de un gen único**– estos se producen cuando un cambio o mutación a nivel del gen determina cambios o directamente impide la síntesis del producto de ese gen único.
- 3. Multifactorial** – esta patología es el resultado de cambios (mutaciones) de múltiples genes, normalmente asociados a causas del medio ambiente, es decir, deben coincidir muchos factores para que se produzca una patología.

## 2d Mitocondria (respiración)



**4. Mitocondrial** – son patologías causadas por cambios (mutaciones) en el ADN no cromosómico ubicado dentro de pequeñas estructuras del citoplasma de la célula, conocidas como mitocondrias (**ver 2d**), la central de energía de la célula.

La Talasemia es lo que se conoce como patología de un gen único. Estas patologías pasan de padres a hijos a través de uno de cuatro patrones básicos, descritos primero en 1865 por un monje, George Mendel.



- (i) autosómico dominante
- (ii) autosómico recesivo
- (iii) dominante ligado al cromosoma x y
- (iv) recesivo ligado al cromosoma x

Estos términos son utilizados en genética para describir si el resultado clínico (fenotipo) resultante de la anomalía del gen (genotipo) puede haber sido heredado de (i) sólo un padre (autosómico dominante) o de (ii) ambos padres (autosómico recesivo), o sólo por (iii) una anomalía del cromosoma que determina el sexo de un padre (dominante ligado al cromosoma x) o como resultado de (iv) los cromosomas determinantes del sexo de ambos padres (recesivo ligado al cromosoma x).

La talasemia es una patología de un gen único que se transmite de padres a hijos por lo que se denomina **patrón de herencia autosómico recesivo**.

Una enfermedad autosómica puede afectar del mismo modo a hombres y a mujeres, ya que la anomalía se encuentra en uno de los autosomas, es decir no los cromosomas responsables de determinar el sexo de un niño.

Recesivo significa que el niño, para desarrollar la patología clínica severa de talasemia mayor, necesita heredar el gen defectuoso de ambos padres.

Cuando una persona hereda el gen defectuoso de ambos padres se denomina **homocigota** –en el caso de  $\beta$ -talasemia se los llama pacientes con  $\beta$ -talasemia homocigota, talasemia mayor, Anemia del Mediterráneo o de Cooley. Estos pacientes desarrollarán todos los síntomas asociados a la enfermedad.

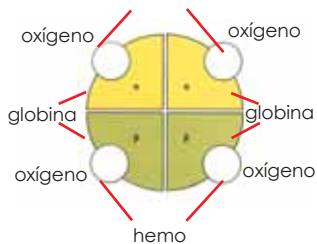
Aquellos que heredan un gen normal de un padre y del otro un gen defectuoso se denominan **heterocigotas**, o en el caso de  $\beta$ -talasemia como **heterocigotas** para  $\beta$ -talasemia, portador del rasgo genético para la talasemia o talasemia menor. Estas personas no desarrollarán síntomas de la enfermedad, pero podrán transmitir el gen defectuoso a sus hijos.

## El defecto de los glóbulos rojos que lleva a una talasemia mayor

Como describimos en el Capítulo 1, la talasemia es una patología genética hereditaria de la sangre, causada específicamente por anomalías en la síntesis de la molécula de hemoglobina contenida en los glóbulos rojos.

## Hemoglobina y Hierro

2e Hemoglobina



La hemoglobina (**ver 2e**) es un tipo especializado de molécula compuesta -una proteína- que se encuentra en los glóbulos rojos, cuya función principal es transportar oxígeno a donde quiera que el organismo lo necesite.

Cada glóbulo rojo contiene 300 millones de moléculas de hemoglobina.

Una molécula de hemoglobina tiene dos partes:

(i) Una proteína llamada **globina**, compuesta por cuatro cadenas proteicas, dispuestas en pares apareados (**ver 2e+f**). Hay distintos tipos de cadenas – las cadenas  $\alpha$ ,  $\alpha_2$  y las cadenas no  $\alpha$ , tales como,  $\beta_2$ ,  $\gamma_2$ ,  $\delta_2$ ,  $\zeta_2$ ,  $\epsilon_2$ , pareadas como  $\alpha_2\gamma_2$ ,  $\alpha_2\beta_2$ ,  $\alpha_2\delta_2$ ,  $\alpha_2\zeta_2$  y  $\alpha_2\epsilon_2$ .

2f

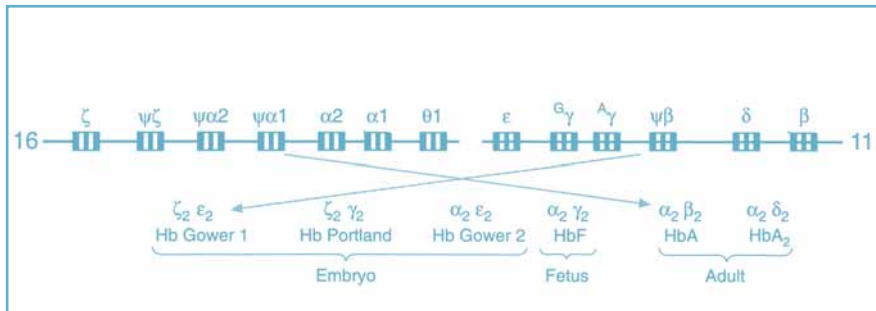


(ii) Hierro- hem – es una estructura anular sintetizada en la mitocondria de la célula y el citosol. Una molécula de hierro contenida en el hierro-hem permite el transporte de oxígeno por todo el organismo. Esto se debe a que el hierro se une fácilmente con el oxígeno y se desprende de él, constituyendo el método perfecto para la entrega de oxígeno a los tejidos y a las células.

Los adultos normales tienen 4 gr de hierro en el organismo, el 75% del cual -alrededor de 3 gr-es usado para sintetizar hemoglobina.

La producción y la síntesis de hemoglobina (Hb) está controlada por un cierto número de genes, los  $\alpha$  en el cromosoma 16 y los genes  $\beta$ -,  $\gamma$ -, y los  $\delta$ - en el cromosoma 11. Hay cuatro genes que codifican para las cadenas  $\alpha$  (Alfa) y dos genes que codifican para las  $\beta$  (**ver 2g**). Independientemente del número de genes responsable para controlar la síntesis de las cadenas  $\alpha$  o  $\beta$ -globina, estas dos cadenas son producidas en exactamente igual cantidad.

2g

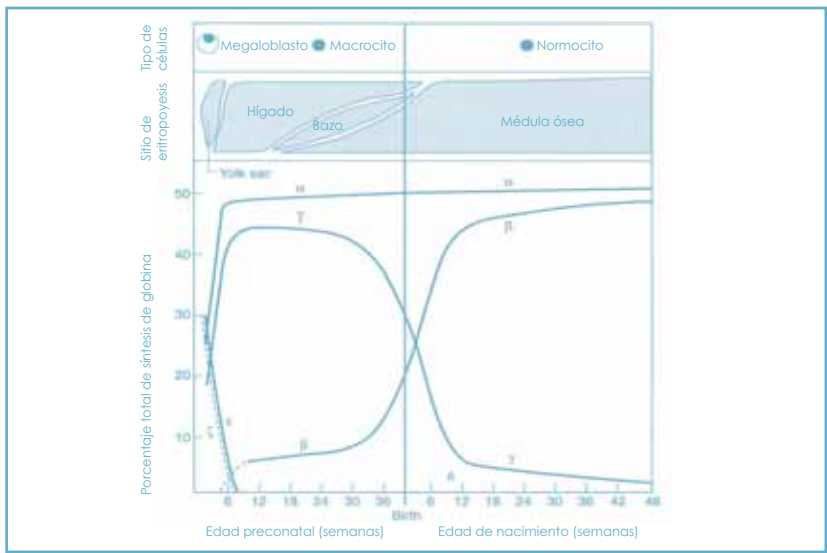




Diferentes tipos de hemoglobina resultan del apareamiento de distintas cadenas y en cada estadio de la vida se producen diferentes tipos de hemoglobina, (ver 2h) tal como se ilustra abajo.

cadena "α"	cadena "no α"	Hb	Tipo de Hb	Estadios de producción
ζ	ε	ζ2 ε2	Gower I	Primeras 8 semanas de gestación.
α	ε	α2 ε2	Gower II	Primeras 8 semanas de gestación.
ζ	γ	ζ2 γ2	Hb Portland	Primeras semanas de gestación y en hidropesía fetal debido a una α-talasemia homocigota.
α	γ	α2 γ2	Hb F	Hb dominante a partir de la 6ª semana de gestación hasta el término del embarazo, <1% en un adulto normal.
α	β	α2 β2	Hb A	Hasta un 10% en un feto normal desde por lo menos la 8ª semana de gestación. Hb dominante en adulto normal.
α	δ	α2 δ2	Hb A2	Hb menor, producida en 30ava parte de HbA y asociada con ella. <3% en adulto normal

2h



2h

Sitios de eritropoyesis durante el desarrollo y diferentes tipos de hemoglobina producidos en cada estadio.

## Genes que controlan la síntesis de hemoglobina

El defecto preciso que conduce a la talasemia mayor radica en el gen que controla la producción de las cadenas de  $\beta$ -globina, de la parte globina de la hemoglobina.

Como consecuencia de este defecto genético las cadenas de  $\beta$ -globina o bien no se producen para nada o lo hacen en una muy pequeña cantidad, dejando a los glóbulos rojos con un solo tipo de cadena, las cadenas de  $\alpha$ -globina. Este desequilibrio impide la producción de hemoglobina normal, que necesita la presencia de ambas cadenas, tanto de  $\alpha$ - como de  $\beta$ -globina, para funcionar adecuadamente. Como resultado de ello la producción efectiva de glóbulos rojos, un proceso conocido como eritropoyesis (del griego erythra que significa glóbulo rojo y poeisis que significa producción), está severamente afectado.

El defecto del gen responsable de la producción de las cadenas  $\beta$  de la hemoglobina es causado –como ya fue mencionado–, por un simple cambio en un par de bases (mutaciones puntuales) o porque faltan partes del gen (deleciones). Han sido identificadas más de 200 mutaciones diferentes que pueden afectar el normal funcionamiento del gen de  $\beta$ -globina. Dependiendo del tipo de mutación, la síntesis de la cadena de globina puede ser afectada en mayor o menor grado determinando formas más leves o más severas de talasemia.

Ciertas mutaciones tienen un efecto de moderado ( $\beta^{++}$ ) a significativo ( $\beta^{+}$ ), sobre la producción de cadenas  $\beta$ , mientras que otras ( $\beta^0$ ) impiden totalmente la producción

De esta manera, es probable que las personas que heredan el gen  $\beta^{+}$  de ambos padres desarrollen una forma leve de talasemia; por el contrario, aquellos que heredan el gen  $\beta^0$  de ambos padres van a tener ausencia total de la cadena  $\beta$ -globina y muy probablemente desarrollarán la forma más severa de talasemia; de todas formas, cuando se heredan genes mixtos no es fácil predecir el fenotipo resultante, ej.:  $\beta^{+} \beta^{++}$ ,  $\beta^{+} \beta^0$ ,  $\beta^{++} \beta^0$ .

Los posibles ejemplos de  $\beta$ -talasemia son:

$\beta^0 / \beta^0$	-- talasemia mayor
$\beta^{+} / \beta^{++}$	-- talasemia mayor
$\beta^{++} / \beta^{++}$	-- talasemia intermedia (forma leve de la enfermedad)
$\beta^{+} / \beta^{++}$	-- talasemia mayor / talasemia intermedia

### Genotipo/fenotipo

El hallazgo de que ciertas mutaciones genéticas específicas (genotipo) pueden estar correlacionadas con la severidad clínica de

una enfermedad (fenotipo) -como ya fue descrito-, es muy importante. Varias combinaciones de los tres tipos de genes ( $\beta^{++}$ ,  $\beta^+$  y  $\beta^0$ ) asociados con la talasemia darán como resultado una enfermedad con distintos grados de severidad. Al mismo tiempo, los distintos países tienen sus características propias en cuanto a la combinación de genes y las mutaciones más frecuentes.

Al pie se ilustran ejemplos de mutaciones severas (0), menos severas (+), y leves (++):

mutaciones $\beta^{++}$	mutaciones $\beta^+$	mutaciones $\beta^0$
-101, -87, -88, -28	IVSI-110	IVSI-1
IVSI-106	IVSII-745	IVSII-1
	IVSI-5	IVSI-[-25]
		C39

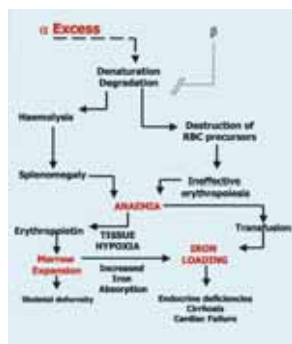
Algunas otras patologías genéticas también pueden reducir la gravedad de la enfermedad, tales como:

**(i) Síntesis disminuida de cadenas  $\alpha$ -globina.** Por ejemplo, algunos pacientes con talasemia mayor pueden heredar una mutación que disminuye la síntesis de cadenas  $\alpha$ -globina, sumándole la de disminución de cadenas  $\beta$ -globina. En estos casos, el desequilibrio entre ambas cadenas se reduce y la enfermedad es de forma leve.

**(ii) Síntesis aumentada de cadenas  $\gamma$ -globina.** La sangre de un adulto normal contiene alrededor de un 1% de hemoglobina fetal o HbF, constituida por un par de cadenas  $\alpha$ -globina y un par de cadenas  $\gamma$ -globina ( $\alpha_2\gamma_2$ ). En los pacientes con talasemia, la producción de cadenas  $\gamma$ -globina está aumentada puesto que el organismo trata de compensar la carencia de producción de HbA, aumentando la producción de HbF. De todas formas, el aumento no es suficiente para reemplazar la función de la HbA faltante. Sin embargo, algunos pacientes con talasemia también pueden heredar una patología conocida como Persistencia de Hemoglobina Fetal Hereditaria (PHFH), en la cual los niveles de HbF pueden ser incluso más altos, y continuar igual a lo largo de la vida adulta. Los pacientes también pueden heredar mutaciones asociadas con la estimulación de genes de  $\gamma$ -globina (ej.: polimorfismo  $\gamma/Xmn$ ) u otras patologías tales como la  $\delta\beta$ -talasemia, que también puede dar como resultado un aumento en la síntesis de hemoglobina fetal en los adultos (alrededor de 5-20%) y de esa manera disminuir la severidad de la talasemia, reduciendo el desequilibrio de las cadenas de globina.

## Fisiopatología de la talasemia

### Falta de cadenas de $\beta$ -globina y exceso de cadenas $\alpha$ -globina



Durante la gestación, la sangre del feto contiene un tipo especial de hemoglobina llamado hemoglobina fetal (HbF) que, como ya hemos mencionado, está formada por un par de cadenas  $\alpha$ - y un par de cadenas  $\gamma$ -globina ( $\alpha_2\gamma_2$ ). Esta hemoglobina realiza la misma función de transportar oxígeno a todo el organismo igual que la hemoglobina normal de niños y adultos. Después del nacimiento, la hemoglobina fetal continúa siendo funcional durante los primeros 6 meses de vida, cuando comienza a ser gradualmente reemplazada por la hemoglobina de adulto (HbA) formada por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_2$ ).

Sin embargo, en la talasemia mayor, no se producen las cadenas de  $\beta$ -globina –o sólo se produce una pequeña cantidad-, impidiendo la síntesis de la hemoglobina normal del adulto y dañando severamente la capacidad de los glóbulos rojos de transportar oxígeno. La reacción del organismo del niño/a es continuar produciendo hemoglobina fetal. De todas maneras, no puede fabricar la cantidad suficiente como para alcanzar las necesidades de su cuerpo en crecimiento y suplir la función de transporte de oxígeno que tiene la hemoglobina del adulto.

El bajo nivel –o la ausencia- de las cadenas de  $\beta$ -globina también tiene otros efectos negativos. Mientras el organismo continúa produciendo cantidades normales de cadenas  $\alpha$ -globina pero insuficientes de cadenas de  $\beta$ -globina para aparearse con las mismas, el exceso de cadenas  $\alpha$  comienza a acumularse. Este exceso de cadenas  $\alpha$  interfiere con la producción de glóbulos rojos, reduciendo la producción hasta casi un 95%. Con pocos glóbulos rojos maduros en la sangre, el cuerpo desarrolla una severa anemia.

Además, el exceso de cadenas de  $\alpha$ -globina se deposita en los glóbulos rojos maduros que están circulando en el organismo, dañando su membrana, llevándolos a la destrucción y aumentando la severidad de la anemia. El proceso por medio del cual los glóbulos rojos se rompen se conoce como hemólisis (del Griego *haem* que significa sangre y *lysis* que significa romperse). La hemólisis causa niveles de bilirrubina superiores a los normales. Esta es una sustancia amarilla producto del metabolismo de la hemoglobina, la cual es liberada por los glóbulos rojos dañados en el proceso de hemólisis.

La liberación de mayores niveles de bilirrubina le da el color amarillento a los ojos y a la piel de los pacientes con talasemia mayor (a veces podemos denominarlos “con ictericia”).

Como resultado de la anemia severa, causada por la talasemia mayor, los pacientes están pálidos, fatigados y sufren de taquicardia –ritmo cardíaco superior al normal-, porque el corazón, por medio de latidos más rápidos, trata de compensar la disminuida capacidad que tiene la sangre para transportar oxígeno. Esto también causa agrandamiento del corazón. Los pacientes también tienen una velocidad de crecimiento físico más lenta y se les hace difícil llevar a cabo actividades físicas normales. Padecen una anemia persistente que no responde al tratamiento. Los niños se enferman, se aletargan (somnolencia) y se irritan y lloran más de lo usual.

La anemia severa también desencadena numerosos mecanismos de defensa en el cuerpo: el más significativo es la expansión (o hiperactividad) de la médula ósea. Como dijimos antes, los glóbulos rojos se producen en la médula ósea, la cual, en un esfuerzo para contraatacar el bajo nivel de glóbulos rojos en el organismo, se expande hasta casi 30 veces su tamaño normal para producir más. La expansión de la médula ósea a su vez fuerza a los huesos a expandirse, produciéndose deformidades en el cráneo, un maxilar superior sobresaliente, y deformación de las costillas y las vértebras. Los huesos se afinan (osteopenia) y son más frágiles, muchas veces llegando a fracturarse.

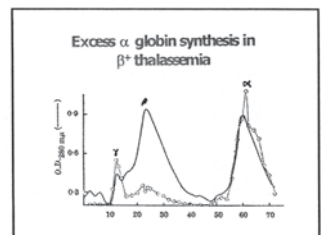
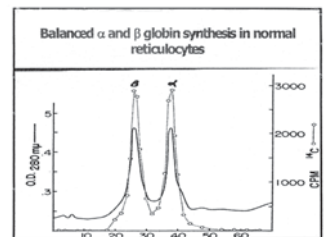
Los glóbulos rojos se filtran en el bazo –el órgano normalmente responsable de destruir a los glóbulos rojos cuando finaliza su ciclo de vida-. Sin embargo, en los pacientes con talasemia el bazo debe enfrentarse con un gran número de glóbulos rojos fabricados por una médula hiperactiva. El resultado es que el mismo bazo se sobreactiva y comienza a agrandarse, en un esfuerzo por destruir los glóbulos rojos excesivos –una patología conocida como hiperesplenismo-. Además de la destrucción de los glóbulos rojos viejos, el bazo sobreactivado también destruye algunos glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos nuevos, empeorando así la anemia. Los glóbulos rojos circulantes en el organismo de un paciente con talasemia tienen una forma anormal por la falta de moléculas de Hb normales, y comúnmente quedan atrapados en el bazo –sumándose al tamaño del bazo-. Finalmente, el bazo puede también tratar de contrarrestar la anemia produciendo glóbulos rojos por sí mismo (eritropoyesis extramedular), contribuyendo más aún a su agrandamiento.

Así, el exceso de cadenas  $\alpha$ -globina y el desequilibrio en el número de cadenas  $\alpha$  en relación con las cadenas  $\beta$  son la causa principal de la fisiopatología de la talasemia mayor – los cambios funcionales que acompañan a la enfermedad-.

El cuerpo intenta compensar la anemia severa absorbiendo más

### Exceso de cadenas $\alpha$ -globina

- Principal causa de anemia
- Temprana precipitación de progenitores nucleados en la médula ósea
- Llevan a eritropoyesis ineficaz
- Precipitan en glóbulos rojos maduros
- Llevan a hemólisis
- Someten a proteólisis





hierro de las comidas que pasan por el intestino (tracto gastrointestinal). De todas maneras, esto empeora la situación: los pacientes con talasemia padecen de anemia porque sus cuerpos son productores ineficaces de glóbulos rojos, no por falta de hierro. Absorbiendo más hierro, el cuerpo se expone a nuevos peligros –la sobrecarga de hierro-.

## Diagnóstico de la talasemia

Un niño que nace con talasemia no presenta signos visibles de la enfermedad. Incluso los exámenes de laboratorio pueden fallar en el diagnóstico de talasemia, particularmente si los padres no han sido estudiados, no se llevó a cabo el diagnóstico prenatal y en la familia no hay otro niño afectado. La razón por la cual la talasemia es tan difícil de diagnosticar a temprana edad es que la presencia de hemoglobina fetal (HbF) en cantidades suficientes asegura el equilibrio en el número entre las cadenas de  $\alpha$ - globina e  $\gamma$ - globina que producen la HbF, protegiendo al pequeño del proceso ineficaz en la producción de glóbulos rojos, descrito anteriormente.

Es posible hacer el diagnóstico de talasemia a temprana edad por medio de técnicas moleculares que identifican las mutaciones que el niño ha heredado de cada padre. De todas formas, esta prueba se realiza cuando surge una sospecha específica –por ejemplo, cuando los padres descubren que son portadores una vez que el bebé ha nacido-.

Lamentablemente, incluso donde los programas de screening neonatal están bien establecidos, los exámenes diagnósticos involucrados para identificar a la talasemia mayor no son concluyentes a tan temprana edad. Sin embargo, el screening (la detección) es de utilidad para diagnosticar la presencia de variantes tales como HbE y HbS.

En la mayoría de los casos, la talasemia mayor puede ser diagnosticada antes de los 2 años de edad. La talasemia intermedia puede permanecer sin ser diagnosticada por periodos más largos. La tabla que sigue muestra el resultado de trabajos realizados por investigadores en la materia.

Edad de los lactantes en la que se presentan talasemia mayor (TM) o talasemia intermedia (TI) (de Modell y Verdoukas 1984)

Edad	TM	TI
<1	75-62%	4-11%
1-2	35-29%	11-30%
>2	11-9%	22-59%

## Métodos hematológicos comúnmente utilizados para diagnosticar talasemia mayor

(i) Índices hematológicos. Estos parámetros hematológicos se miden con un equipo electrónico –un contador de glóbulos rojos-, utilizado para determinar el tamaño y el volumen de los glóbulos rojos y la cantidad de hemoglobina que contienen. La talasemia se diagnostica cuando el tamaño y el volumen de los glóbulos rojos y la concentración de hemoglobina en su interior están significativamente disminuidos, con niveles de hemoglobina entre 2-6g/dl. En la tabla siguiente se ilustran algunos índices hematológicos que se encuentran más comúnmente en pacientes con talasemia mayor:

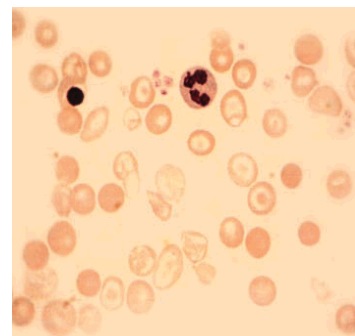
	media	rango
Hb g/dl	6.8	3.9-9.3
HCM pg	20.9	15-26
VCM FL	65.8	57-75
CHCM g/dl	30.9	26-34

El número de glóbulos blancos (leucocitos) puede aparecer elevado debido a la presencia de un gran número de glóbulos rojos inmaduros (nucleados) a los cuales el contador automático puede erróneamente identificarlos como glóbulos blancos. De todas maneras, este recuento errado puede aclararse fácilmente con otras investigaciones de laboratorio.

(ii) Frotis y morfología del GR. Observados en el microscopio los glóbulos rojos se ven pálidos (hipocrómicos) (ver 2k) y de menor tamaño (microcíticos) que los normales –muy importante-, la mayoría tiene formas anormales: anisocitosis y poiquilocitosis.

(iii) Electroforesis de hemoglobina. Este es un proceso para separar los distintos tipos de proteínas que forman la molécula de hemoglobina –HbA, HbA2 y HbF-. Los indicadores para un diagnóstico de talasemia son un nivel de hemoglobina fetal mayor que el normal y que puede variar entre 20-90%, HbA2 que usualmente equivale hasta el 3% de la hemoglobina normal del adulto, puede ser inexistente, reducida, normal o levemente aumentada.

(iv) Métodos moleculares. Estas son formas especializadas para confirmar u obtener información más específica en el diagnóstico, investigando con el uso del ADN para establecer, por ejemplo, la mutación que causa una patología, información que además se suma para confirmar el diagnóstico, también brinda la indicación de la gravedad clínica de la enfermedad.



2k



La investigación de los parámetros hematológicos, así como la de las mutaciones genéticas a los genes  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , son pasos primordiales para confirmar el diagnóstico de talasemia y decidir su tratamiento. Aunque el diagnóstico de  $\beta$ -talasemia mayor es bastante sencillo pueden aparecer dificultades, particularmente en países en desarrollo donde la prevalencia de enfermedades tales como el paludismo pueden complicar el diagnóstico. Por ejemplo, el paludismo puede causar anemia y esplenomegalia, y aunque los hallazgos hematológicos de laboratorio son sumamente distintos, puede ser necesario tratar al paciente con drogas contra el paludismo antes de reevaluar el estado y el diagnóstico del paciente.

Otras patologías también pueden causar anemia y esplenomegalia, así como un nivel elevado de HbF y es necesario un diagnóstico diferencial con exámenes clínicos y de laboratorio adicionales. Es muy importante confirmar un diagnóstico certero de talasemia antes del tratamiento.

### Principales patologías de la hemoglobina

patologías de la cadena $\alpha$ -globina	patologías de la cadena $\beta$ -globina
<p><b><math>\alpha</math>-talasemias</b>            Enfermedad por de HbH  <math>\alpha</math>-talasemia hidropesía fetal            (= Enfermedad de Bart)</p>	<p><b>síndromes drepanocíticos</b>            anemia drepanocítica (HbSS)            HbS/<math>\beta</math>-talasemia            enfermedad por de HbSC            enfermedad por de HbSD            otros síndromes drepanocíticos            raros</p> <p><b><math>\beta</math>-talasemias</b>  <math>\beta</math>-talasemia mayor  <math>\beta</math>-talasemia intermedia            HbE/<math>\beta</math>-talasemia            otras talasemias raras</p>



## El tratamiento de la $\beta$ -talasemia mayor

En las últimas tres décadas, las observaciones clínicas y las investigaciones han establecido que la talasemia mayor es una patología tratable. Los estudios demostraron que el tratamiento transfusional regular con sangre segura y procesada apropiadamente, combinado con un tratamiento quelante de hierro efectivo y constante, aumenta sensiblemente la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes.

El régimen de tratamiento recomendado se focaliza en luchar contra la anemia, que en la talasemia es prevalente, y todas sus consecuencias, y en prevenir la progresiva sobrecarga de hierro en los tejidos, resultado de la enfermedad en sí misma o del tratamiento transfusional utilizado para tratarla.

## Capítulo 3

### Tratamiento transfusional



Las transfusiones de **sangre regulares** en pacientes con talasemia mayor contribuyen mucho a su calidad de vida y sobrevivencia, y han sido un aspecto central en el tratamiento de la talasemia desde la década del '60.

Si la anemia severa y la sobreexpansión de la médula ósea características de la talasemia mayor no se manejan eficazmente, pueden llevar a:

- **Crecimiento** lento
- Deformaciones **faciales y óseas**.
- Huesos frágiles y fracturas óseas
- **Aumento de tamaño del hígado y del bazo** (organomegalia)
- **Impedir las actividades físicas normales**

Las transfusiones regulares de sangre de por vida –por lo menos hasta que sea posible la cura de la talasemia mayor–, pueden contrarrestar o incluso prevenir el desarrollo de estos síntomas. De todas maneras, deben considerarse varios factores cuando se comienza el tratamiento transfusional.

En este capítulo se abordará:

- i. Cuándo iniciar el tratamiento transfusional
- ii. Cómo garantizar transfusiones seguras
- iii. Qué transfundir
- iv. Cómo establecer el régimen transfusional más apropiado



### Cuando comenzar el tratamiento transfusional

El tratamiento transfusional debería comenzar una vez que esté confirmado el diagnóstico de talasemia mayor. Como ya mencionamos anteriormente, un diagnóstico confirmado de talasemia mayor se basa en:

- (i) Exámenes de laboratorio (ej. hematológicos, moleculares o electroforesis de hemoglobina y otros, tales como la cromatografía líquida a alta presión (HPLC).
- (ii) Análisis genéticos para identificar la naturaleza de las mutaciones de la talasemia  $\alpha$  o  $\beta$ , así como también la presencia del polimorfismo Xmn1 (sitio de enzima de restricción) un indicador que puede ayudar a predecir la severidad de la enfermedad e identificar el régimen de tratamiento más apropiado para cada paciente.

La severidad de la anemia se evalúa usualmente en base a los niveles de hemoglobina (Hb) en la sangre. Esta se mide en gramos (g) por decilitro (dl) de sangre. La hemoglobina se mide fácilmente en un laboratorio, utilizando un equipo llamada contador de células. Hay métodos más antiguos, tales como la técnica de Sahlí, que también otorgan una medición confiable de la Hb. Un nivel de hemoglobina normal generalmente se considera que se encuentra entre 13-16g/dl en los hombres y 11-14g/dl en las mujeres y los niños. Tanto en hombres como mujeres, los niveles de hemoglobina entre 8-11g/dl representan una anemia moderada, en tanto se considera anemia severa cuando los niveles son menores de 8g/dl.

Los pacientes sólo deberían comenzar el tratamiento transfusional una vez que esté confirmada la talasemia por medio de pruebas diagnósticas de laboratorio y estudios moleculares (como ya fue descrito) y también cuando:

- Se registran niveles de Hb menores de 7g/dl en dos ocasiones sucesivas, con un intervalo mayor a dos semanas. Muy ocasionalmente, los pacientes pueden desarrollarse y crecer con valores de Hb entre 6-7g/dl, pero la decisión de no transfundir bajo estas circunstancias requiere de una gran experiencia clínica y un cuidadoso seguimiento.
- Los niveles de Hb  $>7$ g/dl se acompañan de ciertas características físicas conocidas tales como:
  - cambios faciales
  - crecimiento lento y limitado aumento de peso
  - fracturas óseas
  - hematopoyesis extramedular, resultando en masas tumorales

Cuando se observan estos criterios, no se debe demorar el tratamiento transfusional.



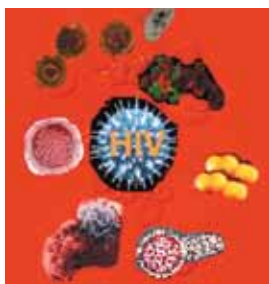
## Cómo garantizar transfusiones seguras

### Suficiencia o disponibilidad

- Como para las talasemias las transfusiones de sangre son un tratamiento de por vida, las autoridades de salud deben promover políticas de donación de sangre para asegurarse un abastecimiento continuo y adecuado de sangre para los pacientes.

### Prevención de la transmisión de agentes infecciosos

- El tratamiento transfusional debería efectuarse con la mayor seguridad posible para el paciente. Esto significa que deberían mantenerse en un mínimo absoluto el riesgo de agentes infecciosos tales como virus, bacterias o parásitos que se transmiten de un donante de sangre al paciente. Con el objeto de minimizar el riesgo de transmisión de los agentes infecciosos a través de la donación de sangre, las autoridades de salud pública deben:



- Promover políticas con el propósito de seleccionar donantes sanos y educar sobre la donación de sangre regular y voluntaria en todos los servicios. Deben evitarse las donaciones pagas y no se les debe pedir a los pacientes que busquen amigos y familiares para que donen el equivalente de las unidades de sangre utilizadas (donante de reposición).

- Se deben llevar a cabo análisis de la sangre del donante para los agentes transmisibles por sangre, tales como los **virus** de la hepatitis (B y C), **HIV1+2** (agente causal del SIDA) y sífilis. En algunos países puede ser necesario verificar la presencia de otros agentes infecciosos, tales como el del paludismo, en las zonas de prevalencia.

- Asegurarse de que los servicios de sangre nacionales, incluidos los laboratorios y otros servicios provistos por los bancos de sangre, tales como la preservación y el transporte de productos sanguíneos, alcancen los estándares internacionales.

### Genotipo del grupo sanguíneo

La seguridad de la sangre también está asociada con otros factores, tales como asegurarse del estudio de los pacientes (tipificación) para la mayor cantidad posible de los sistemas de grupos sanguíneos más importantes. Por ejemplo, se debe estudiar a los pacientes para establecer su grupo sanguíneo y si son Rhesus (RhD) positivo o negativo, así como para otros sistemas de grupos sanguíneos, tales como Kell, Kidd y Duffy. Una vez que comienza el tratamiento transfusional, puede resultar difícil determinar todos los tipos de grupos sanguíneos presentes. Por lo tanto, antes de comenzar a transfundir es importante hacer las pruebas completas del genotipo de los glóbulos rojos. Lo ideal es estudiar a los pacientes para identificar la presencia de

nuevos anticuerpos en los glóbulos rojos antes de cada transfusión. La coincidencia de tantos sistemas de grupo sanguíneo como sea posible entre donante y paciente es importante para disminuir las reacciones asociadas a la incompatibilidad sanguínea. Los glóbulos rojos tienen 26 sistemas de grupos sanguíneos, incluidos 600 antígenos diferentes. Si bien no es posible respetar a todos, deben tomarse los recaudos para -por lo menos-, respetar los más comunes, tales como el de los sistemas ABO, RhD y Kell.

### Qué sangre transfundir

La sangre recolectada de un donante se denomina sangre entera, la cual, además de los glóbulos rojos, también contiene plasma, glóbulos blancos y plaquetas (ver sección sobre la sangre). De cada donante se obtienen alrededor de 450ml de sangre entera **-una unidad-**. Una vez separados el plasma, los glóbulos blancos y otras células, quedan en la bolsa de extracción alrededor de **250ml de glóbulos rojos -una unidad de glóbulos rojos- para ser transfundidos**. También se agregan a la bolsa otros fluidos, tales como anticoagulantes y nutrientes, -la cantidad de fluidos agregados depende de cómo haya sido procesada la unidad de sangre-



A los pacientes con talasemia mayor les faltan glóbulos rojos. Por consiguiente, lo ideal es que los pacientes que reciben tratamiento transfusional reciban únicamente glóbulos rojos, los cuales no contienen ninguno de los otros componentes -ya nombrados-, de la sangre entera. Si un paciente recibe sangre entera, existe el riesgo de que el sistema circulatorio del cuerpo se sobrecargue, desarrollando complicaciones tales como falla cardíaca y acumulación de líquido en el área torácica (edema pulmonar). La remoción de los glóbulos blancos y las plaquetas de la sangre entera también disminuye el riesgo de efectos indeseados tales como fiebre durante y después de la transfusión. Aunque se pueden tratar estos síntomas, deben tomarse todos los recaudos para evitar cualquier complicación, dándole al paciente el componente que necesita.

### Cómo se obtienen las unidades de glóbulos rojos

En el laboratorio se separan los glóbulos rojos de la sangre entera por medio de un proceso de centrifugación de ésta, el cual retira casi el 70% del plasma y los glóbulos blancos. Durante la centrifugación, los glóbulos rojos se separan del resto, acumulándose en el fondo, mientras el plasma, los glóbulos blancos y las plaquetas permanecen en la superficie, facilitando su retiro. Puede agregarse diversas soluciones a los glóbulos rojos, tales como los anticoagulantes, que evitan que las células se unan entre sí, así como nutrientes o aditivos que preservan y



prolongan la vida de los glóbulos rojos. Algunos aditivos utilizados son: SAGM (solución salina, adenina, glucosa, manitol), PAGGS-M (fosfato, adenina, glucosa, guanosina, solución salina-manitol) AS-3 (sistema Nutricel) y ADSL (adenina, dextrosa, solución salina-manitol). Los anticoagulantes son CPD (citrato, fosfato, dextrocel), CPDA-1 (citrato, fosfato, dextrosa y adenina) y CP2D (citrato, fosfato, doble dextrosa).

En Europa se utiliza una combinación de CPD/SAG-M para mantener la viabilidad de los glóbulos rojos, manteniéndolos durante 42-48 días, mientras que en Estados Unidos se utiliza una combinación de CPDA-1/AS-3 o CP2D/AS-3.

Los pacientes con talasemia deberían recibir transfusiones de concentrados de glóbulos rojos, preferentemente de no más de 7 días de extracción. Aún cuando se hayan agregado los nutrientes descritos arriba, no se debería transfundir a los pacientes con concentrados de glóbulos rojos de más de dos semanas; aún no hay estudios confiables que confirmen que los glóbulos rojos almacenados por más tiempo resulten beneficiosos en el tratamiento de la talasemia mayor como los almacenados durante períodos cortos.

Entre otros procesos que pueden mejorar la calidad y seguridad de la sangre, se incluyen:

**i. Lavado del concentrado de glóbulos rojos.** La presencia de proteínas en la sangre transfundida puede causar al paciente reacciones moderadas a severas. Aunque el proceso de centrifugado descrito arriba remueve más del 70% del plasma y las proteínas de la sangre entera, la calidad del concentrado de glóbulos rojos puede ser mejorada significativamente lavándolos con solución salina para remover el máximo posible de plasma y proteínas. La mayoría de los pacientes usualmente no requiere de la utilización de este proceso. Una vez lavados los glóbulos rojos, deberán ser utilizados dentro de las 24 horas.

**ii. Leucorreducción del concentrado de glóbulos rojos.** Las guías internacionales recomiendan que el número de glóbulos blancos se mantenga por debajo de  $1 \times 10^6$  de blancos por unidad de glóbulos rojos, con el objeto de evitar al mínimo las reacciones adversas asociadas con los leucocitos. Estas reacciones usualmente causan fiebre y resultan de las sustancias químicas liberadas por los glóbulos blancos, denominadas quimoquinas. Además de remover glóbulos blancos también se remueven los agentes infecciosos que ellos transportan, tales como la bacteria *Yersinia enterocolitica*, CMV, EBV y B19 y HAV (ver abreviaturas) –patógenos no analizados en los bancos de sangre pero que bajo ciertas circunstancias pueden causar severas infecciones-





Los métodos para reducir el número de glóbulos blancos (leucorreducción o leucodepleción), incluyen:

**(a) Filtrado.** Los glóbulos blancos y sus agentes infecciosos asociados pueden ser más efectivamente removidos de la sangre del donante utilizando filtros especiales conectados a las bolsas de sangre. Las guías internacionales recomiendan demorar la filtración de la unidad de sangre hasta 4-8 horas después de recolectada, almacenándola en el interín en un refrigerador. Esta demora en la filtración permitirá que un tipo de glóbulo blanco (fagocito) con su contenido enzimático pueda destruir bacterias tales como la *Yersinia enterocolitica*, la cual puede ingresar y multiplicarse en los glóbulos blancos (**ver el contrario**). El filtrado puede realizarse en el banco de sangre o al pie de la cama del paciente durante la transfusión. De todas maneras, mientras el filtrado al pie de la cama puede remover eficazmente los glóbulos blancos, es más difícil efectuar el control de calidad del proceso.

La Leucorreducción por filtración ha tomado un significado adicional en los años recientes, particularmente para los jóvenes pacientes con  $\beta$ -talasemia que planifican un trasplante de médula ósea (TMO) o se hayan sometido al mismo. Esto se debe a que los glóbulos blancos están asociados con un virus llamado citomegalovirus (CMV), el cual puede causar infecciones severas o incluso letales en pacientes con un sistema inmune debilitado (inmunosuprimidos) -, tal como es el caso de los pacientes trasplantados-.

En lugares donde el banco de sangre no tiene la posibilidad de separar el plasma, lavar ni filtrar la sangre del modo descrito, la sangre entera obtenida del donante debe ser almacenada en un refrigerador a 4°C durante 24-48 horas, permitiendo que los glóbulos rojos decanten en el fondo de la bolsa, mientras que el plasma y "Buffy coat" (también denominada capa opalina o leucocitaria, mayoritariamente consistente de glóbulos blancos y detritos celulares) quedan en la parte superior, pudiendo retirar la mayor cantidad posible con simples equipos de laboratorio. De todas formas, este proceso es 1.000 veces menos eficiente que el filtrado.

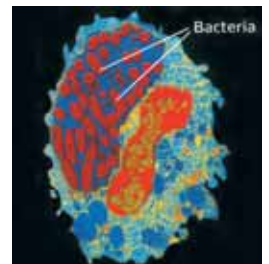
## Eficacia de diferentes técnicas para remover glóbulos blancos

- El buffy coat extraído de la sangre se deja en el refrigerador para que se separe naturalmente, debiendo quedar:  $<1,2 \times 10^9$  glóbulos blancos/unidad de sangre.
- En los glóbulos rojos lavados con solución fisiológica y separados por centrifugación deben quedar:  $<1 \times 10^7$  glóbulos blancos/unidad de sangre.

Filtro de sangre



Fagocito lleno de bacterias



- En los concentrados de glóbulos rojos filtrados al pie de la cama deben quedar:  $<5 \times 10^6$  glóbulos blancos/unidad de sangre.
- En los concentrados de glóbulos rojos filtrados en el laboratorio del banco de sangre deben quedar:  $<5 \times 10^6$  glóbulos blancos/unidad de sangre.
- En los concentrados de glóbulos rojos filtrados previo al almacenamiento deben quedar:  $<1 \times 10^6$  glóbulos blancos/unidad de sangre.

Lo ideal sería que todos los pacientes de talasemia mayor recibieran transfusiones de glóbulos rojos conservados con soluciones de anticoagulantes y nutrientes filtrados antes de ser almacenados, lavados y totalmente compatibles. De todos modos, cuando esto no sea posible, deben considerarse preparaciones de sangre especiales para pacientes con requerimientos particulares.

1. Deben prepararse GR lavados para los pacientes que carezcan de una proteína especial llamada IgA, y para aquellos que frecuentemente desarrollan reacciones alérgicas severas al tratamiento transfusional. Algunos pacientes sin deficiencia de IgA que de cualquier manera desarrollan fiebre a repetición con sangre filtrada, también pueden requerir el lavado de los GR lavados antes de la transfusión.
2. Aquellos pacientes con antígenos raros en sus GR, para los cuales es muy difícil encontrar sangre compatible, deberían recibir GR criopreservados o congelados. En Europa y Estados Unidos los GR congelados de grupos raros se guardan en centros médicos especializados, congelados a  $-60^{\circ}\text{C}$  en una solución de glicerol al 40% -condiciones en la cuales pueden almacenarse hasta por más de 10 años-
3. Los pacientes que han recibido un trasplante, o que son candidatos a trasplante deberán recibir GR irradiados con el objetivo de prevenir una patología severa llamada enfermedad de injerto contra huésped (ver más adelante).
4. Aquellos pacientes que frecuentemente desarrollan reacciones asociadas con los glóbulos blancos después de la transfusión deberían recibir GR leucorreducidos. También deberían administrarse estos GR leucorreducidos a pacientes jóvenes diagnosticados recientemente que planeen realizarse un trasplante de médula ósea, para evitar la infección por citomegalovirus (CMV), así como también a pacientes trasplantados que puedan necesitar una transfusión para evitar la recurrencia de CMV.



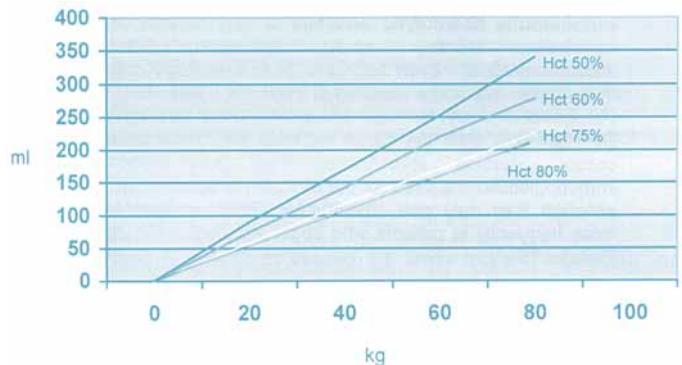
## Diseño de un régimen transfusional

### Cálculo del volumen de sangre necesario

El volumen de sangre que necesita un paciente, así como el tiempo entre cada transfusión que recibe, dependen de su edad y estado clínico, así como también de las soluciones agregadas para preservar los glóbulos rojos a ser transfundidos, el hematocrito (parámetro similar a la hemoglobina) del donante, y el nivel que se desea de hemoglobina.

**3a** Cantidad de sangre del donante dependiendo del hematocrito necesario para elevar la hemoglobina del paciente en 1g/dl

En regímenes transfusionales moderados –opuesto a los hiper o súper- regímenes de transfusión (recomendados por la mayoría de los especialistas en talasemia), los pacientes usualmente reciben 10-15ml de concentrado de glóbulos rojos por kg de peso corporal (volumen), transfundidos durante 3-4 horas (basados en un hematocrito del donante del 75%), cada 2 a 5 semanas. Un paciente no esplenectomizado requiere aproximadamente 180ml de glóbulos rojos/kg/año, mientras que uno esplenectomizado requiere 133ml/kg/año.



"Lineamientos para el Manejo Clínico de la Talasemia" de T.I.F

Cuando un paciente padece de problemas cardíacos o cuando el tratamiento transfusional comienza con niveles de hemoglobina por debajo de 5g/dl, se administran menores volúmenes de sangre y a menor velocidad –por ej.: 2-5ml de GR/kg/hora. Hay disponibles diversas tablas y gráficos (3a, 3b) para ayudar al equipo médico a calcular el volumen de sangre exacto que requiere un paciente.

**3b** Guía para elegir la cantidad de sangre a transfundir

Objetivo aumentar el nivel de hemoglobina

	Hematocrito de los Glóbulos Rojos del Donante			
	50%	60%	75%	80%
1 g/dl	4.2 ml/kg	3.5 ml/kg	2.8 ml/kg	2.6 ml/kg
2 g/dl	8.4 ml/kg	7.0 ml/kg	5.6 ml/kg	5.2 ml/kg
3 g/dl	12.6 ml/kg	10.5 ml/kg	8.4 ml/kg	7.8 ml/kg
4 g/dl	16.8 ml/kg	14.0 ml/kg	11.2 ml/kg	10.4 ml/kg

"Lineamientos para el Manejo Clínico de la Talasemia" de T.I.F

Los regímenes transfusionales deben apuntar a mantener la hemoglobina del paciente entre 9-10,5g/dl pre transfusión y no más de 15g/dl post transfusión. Bajo este régimen los pacientes experimentarán:

- mínima expansión de la médula ósea
- crecimiento normal y aumento de la energía física
- ausencia o retraso del agrandamiento del bazo

- disminución de la viscosidad de la sangre asociada con el riesgo de complicaciones tromboembólicas, cefaleas y sangrado de nariz, y
- disminución de los depósitos de hierro en exceso en los órganos.

Para el intervalo entre transfusiones pueden tomarse en cuenta otros factores, incluido el trabajo del paciente o sus horarios escolares y la distancia que tiene que viajar para llegar al centro de transfusiones. Los intervalos entre transfusiones deben organizarse lo máximo posible para que se adapten al estilo de vida del paciente así como a los requerimientos médicos.

### Verificación de la eficacia de un régimen transfusional

La eficacia de una transfusión de sangre programada usualmente se mide en términos de velocidad de descenso de los niveles de hemoglobina, los cuales no deben exceder 1g/dl/ por semana en pacientes esplenectomizados y 1,5g/dl por semana en aquellos no esplenectomizados.

Si se observa que los niveles de Hb descienden a mayor velocidad, se pueden investigar las siguientes causas:

- anticuerpos (aloimmunización) contra los GR (ver reacciones asociadas a transfusión)
- agrandamiento del bazo (esplenomegalia) y/o del hígado (hepatomegalia). Cuando el requerimiento de GR de un paciente supera los 200ml/kg/año, por ejemplo, se debería investigar la posibilidad de una esplenomegalia.
- un deterioro en la calidad de los GR debido a una reducción de la sobrevida y una funcionalidad disminuida
- sangrado (ej. por el intestino)
- aumento de la destrucción de glóbulos rojos debido al uso de medicamentos (ej. ribavirina)
- aumento de la destrucción de glóbulos rojos debido a infecciones (ej. paludismo)



Lo ideal es medir los niveles de hemoglobina antes y después de cada transfusión, para poder verificar la eficacia del tratamiento transfusional. De no ser posible, deberían medirse los niveles de Hb lo más seguido posible –una vez por semana, una vez cada 15 días o cuando el paciente recibe una transfusión–.

### Reacciones asociadas a transfusiones

Una transfusión de sangre puede causar al paciente una reacción inesperada y/o complicaciones, denominadas reacciones transfusionales. Una reacción transfusional (RT) es algún evento desfavorable que

le ocurre a un paciente durante o después de una transfusión de sangre. Alrededor del 4% de las transfusiones de sangre (con GR de menor calidad podrían representar un porcentaje significativamente mayor), están asociadas con alguna forma de reacción indeseada o adversa. Una transfusión de sangre implica la introducción de una sustancia extraña –la sangre del donante–, en el organismo del paciente.

Por lo tanto, es razonable esperar alguna reacción del sistema inmunológico del paciente –al igual que las reacciones esperadas en un trasplante de médula ósea u órganos sólidos–. De todas formas, cualquier procedimiento médico tiene tanto beneficios como riesgos potenciales para el paciente, los cuales deben ser cuidadosamente evaluados por el equipo médico.

Las reacciones que pueden afectar a los pacientes que reciben transfusiones pueden dividirse en dos categorías:

**A.** reacciones inmunes asociadas con transfusiones –cuando el sistema inmunológico del paciente responde a la sangre transfundida–

**B.** reacciones no inmunes asociadas con transfusiones –reacciones que no son el resultado de una respuesta del sistema inmunológico del paciente–

Ambas categorías de reacciones pueden ocurrir durante o cercanas a una transfusión (reacción aguda) –luego de administrar unos pocos mililitros de sangre, en el transcurso de la misma o una vez finalizada–, o si es una reacción tardía, puede producirse varios días o semanas después, e incluso a largo plazo.

Las siguientes tablas (1, 2, 3) indican los tipos de categorías de reacciones A o B, que pueden producirse y su frecuencia (**ver 3c, 3d, 3e**).

(En esta sección se utilizan ciertos términos médicos técnicos que serán poco familiares para el lector, que puede consultar las definiciones del Glosario. Es nuestro objetivo que haciendo estos términos accesibles, padres y pacientes puedan sentirse más cómodos interactuando con su equipo médico)

**3c** tabla 1

**Reacciones inmunes asociadas con transfusiones**

<b>Aguda</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Tardía</b>	<b>Frecuencia</b>
Hemolítica (intravascular)	1/25.000	Alloimmune	1/100
Anafiláctica	1/50.000	Hemolítica (extravascular)	1/2.500
Febril no hemolítica	1/100	Refractariedad plaquetaria	1/10
Alérgica (urticaria)	1/100	Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH)	rara
Lesión pulmonar asociada con reacción transfusional aguda (TRALI)	1/10.000		

## Reacciones no inmunes relacionadas con transfusiones

Aguda	Frecuencia	Tardía	Frecuencia
Hemolítica (in vitro)		sobrecarga de hierro metabólica	largo plazo
<i>Metabólica:</i>		<i>Infeciosa:</i>	
Coagulopatía	rara	1. Bacterianas	
Hipotermia	rara	Gram negativos	1/15.000
Toxicidad por citrato	rara	Gram positivos	1/2.000
Hipocalcemia	rara	2. Viral *	
Hipercalcemia	rara	VHB	1/60.000
		VHC	1/100.000
		VIH 18.2	1/700.000
		HTLV 18.2	1/650.000
		CMV	7/100
		E-B	1/200
		B19	rara
		3. Priones: Creutzfeld Jakob	?
		4. Parasitaria ** (ej. paludismo)	rara
Embolia	rara		
Sobrecarga circulatoria	1/10.000		

- La frecuencia de la contaminación viral varía ampliamente entre países, dependiendo de la calidad de la salud pública y los servicios de transfusión y de la prevalencia local de estos patógenos. La frecuencia que se muestra en esta tabla está referida a los informes europeos de años recientes.
- La frecuencia de transmisión de parásitos es más común en los países en desarrollo.

La Tabla 3 indica las causas de algunas reacciones asociadas con transfusiones, la frecuencia en que ocurren y sus síntomas asociados.

### Causas, frecuencia en que ocurren y síntomas de reacciones relacionadas con transfusiones

Tipo de reacción	Frecuencia	Causa	Síntomas
Hemolítica aguda	después de infundir unos pocos ml de sangre	Incompatibilidad ABO	disnea, opresión, fiebre, escalofríos dolor lumbar, hipotensión, shock, insuficiencia renal.
Anafiláctica	"	Deficiencia congénita de IgA	enrojecimiento, picazón, disnea, vómitos, diarrea, dolor de pecho, hipertensión, pérdida de la conciencia, shock.
Embolia gaseosa	"	aire que entra al sistema	tos, disnea, dolor torácico y shock.
Contaminación bacteriana (sepsis)	cerca del final o luego de finalizada la transfusión	transmisión de bacterias a través de la sangre transfundida	fiebre, escalofríos, vómitos, diarrea, hipotensión, shock, insuficiencia renal, CID.
Sobrecarga circulatoria	"	procedimiento transfusional muy rápido	disnea, cianosis, presión sistólica aumentada.
TRALI (Lesión pulmonar asociada con reacción transfusional aguda)	"	reacción entre los anticuerpos anti-leucocitarios transfundidos y los granulocitos del paciente	disnea, cianosis, tos, hipotensión.
FNHTR (Reacción transfusional febril no hemolítica)	"	reacción entre los antígenos leucocitarios en la sangre transfundida y los anticuerpos anti-leucocitarios de la sangre del paciente - se conoce que algunas reacciones ocurren debido a que se transfunden proteínas denominadas citoquinas producidas por los leucocitos durante el almacenamiento de la sangre	aumento de la temperatura del paciente en 1 °C o más sin ninguna explicación médica.
Alergia (Urticaria)		Debida a alérgenos extraños en la sangre del donante que reaccionan contra los anticuerpos del paciente o anticuerpos en la sangre del donante que reaccionan contra los alérgenos del paciente	urticaria, rash, edema localizado

**Causas, frecuencia en que ocurren y síntomas de reacciones relacionadas con transfusiones**

Tipo de reacción	Frecuencia	Causa	Síntomas
EICH (enfermedad injerto contra huésped)	3-30 días	los antígenos HLA del paciente activan los linfocitos-T del donante particularmente en (i) pacientes inmunosuprimidos (ii) fetos que reciben transfusiones intrauterinas (iii) neonatos que reciben exanguinotransfusión (endovenosa) receptores de sangre de un familiar relacionado	fiebre, enterocolitis, diarrea, acuosa, dermatitis, eritroedema y pancitopenia
Reacción aloinmune (ver tabla 4)	días o semanas posteriores	los pacientes desarrollan anticuerpos contra ciertos antígenos de los GR, que provocan la hemólisis de las células transfundidas	fiebre moderada, escalofríos, dolor moderado de articulaciones, disminución del nivel de Hb sin explicación (el riesgo de desarrollar esta complicación puede reducirse comenzando la terapia transfusional en forma temprana -antes de los 3 años de edad-
respuesta hemolítica anamnéstica retardada	3-7 días	Similar a lo descrito en la parte superior, pero los anticuerpos pueden ser indetectables en las pruebas de laboratorio pre-transfusionales, mientras que el sistema inmune produce cantidades masivas de anticuerpos después de la transfusión	

**Tratamiento de las reacciones transfusionales**

El pronóstico de una reacción asociada a la transfusión depende de la severidad de la reacción. Lo siguiente es un resumen de cómo pueden tratarse estas reacciones.

Complicaciones serias:

- Reacción Transfusional Hemolítica Aguda (AHTR), anafiláctica, sepsis (contaminación bacteriana) y/o embolia –se detiene la transfusión-. Se pueden administrar fluidos en forma endovenosa y se utilizan varios

medicamentos para tratar o prevenir las patologías asociadas como Coagulación Intravascular Diseminada (CID), insuficiencia renal y shock.

- La sobrecarga del sistema circulatorio puede tratarse administrando oxígeno y diuréticos –para ayudar a orinar–
- La lesión pulmonar asociada con la Reacción Transfusional Aguda (TRALI) se puede resolver con un apropiado soporte respiratorio.
- Los efectos de la respuesta hemolítica anamnésica retardada y la aloinmunización pueden reducirse con corticoesteroides.
- La enfermedad Injerto contra Huésped (EICH) requiere de un apropiado soporte terapéutico.
- La contaminación viral debe tratarse de acuerdo al virus correspondiente.

Complicaciones benignas:

- Reacción Transfusional Febril No Hemolítica (FNHTR) puede solucionarse con antipiréticos.
- Alergia (urticaria): rash, picazón, puede reducirse con antihistamínicos.

### Prevención de las reacciones transfusionales

Los servicios de transfusión y los demás departamentos involucrados deben implementar políticas rigurosas que aseguren la supervisión y la verificación constantes de que los procedimientos transfusionales sean óptimos, con el fin de proteger la salud y la seguridad del paciente. El equipo médico debe cumplir estrictamente con las normas y los protocolos de transfusión establecidos. La incorrecta identificación de un paciente y/o su grupo sanguíneo es por lejos el error más comúnmente informado en las muertes relacionadas con las transfusiones.

1. Las muestras de sangre para tipificar y compatibilizar deben estar claramente identificadas. En la etiqueta del tubo deben constar el nombre completo del paciente y la fecha de nacimiento antes de colocar la muestra, y se deben comprobar los datos de la Orden de Transfusión.
2. El personal del banco de sangre debe verificar que todos los equipos de infusión se utilicen de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.
3. Antes de preparar las unidades de sangre, el personal del banco de sangre debe llevar a cabo una inspección visual de la unidad de sangre para buscar evidencias de contaminación –por ej. cambio de color a púrpura negruzco, coágulos o hemólisis, y verificar que la fecha de vencimiento de la sangre no haya expirado.

4. Debe verificarse la compatibilidad entre la sangre del paciente y la de la unidad, comprobando el registro escrito del grupo sanguíneo del paciente contra el grupo sanguíneo que se encuentra en la etiqueta de la unidad.
5. Deben anotarse en el registro del paciente la numeración que identifica a las unidades de sangre transfundidas, con lo cual, si es necesario, puede identificarse al donante.
6. El paciente debe ser observado cuidadosamente en el transcurso de la transfusión, particularmente al inicio, cuando suelen ocurrir las reacciones transfusionales.
7. Los componentes de la sangre deben transfundirse dentro del tiempo recomendado para evitar comprometer la eficacia clínica, la seguridad y la facilidad de administración.
8. La transfusión rápida de sangre fría puede ser peligrosa. Las unidades congeladas deben manipularse con mucho cuidado, ya que los contenedores pueden ser quebradizos y romperse fácilmente a baja temperatura.
9. La eficacia de la transfusión se determina registrando los parámetros pre y post transfusionales.
10. Debe anotarse e informarse cuidadosamente cualquier reacción que se observe. Deben investigarse todas las complicaciones serias (sacar una muestra post transfusión y enviarla al banco de sangre junto con la unidad en la cual se observó la reacción, con su correspondiente guía de transfusión para investigar si hubo incompatibilidad serológica y realizar pruebas de cultivo bacteriano).
11. En caso de repetidas reacciones transfusionales, se recomienda investigar la presencia de anticuerpos irregulares fuera de los sistemas ABO y Rh. Cuando ocurre la FNHTR a repetición, deben utilizarse componentes pobres en leucocitos.
12. Es importante tener en cuenta que algunas complicaciones pueden ser tardías, tales como la aparición de enfermedades transmitidas por transfusión. Cuando se encuentra un donante que se seroconvirtió, los pacientes que recibieron su sangre deben recibir seguimiento médico.



Los bancos de sangre deben tener un sistema de calidad que asegure y garantice la calidad de los productos sanguíneos utilizados. Este sistema debe garantizar que:

1. La selección de donantes, la extracción sanguínea y el procesamiento de los hemocomponentes, las pruebas de laboratorio, el almacenamiento y la distribución de los productos sanguíneos cumplan con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación.
2. La tarea y la responsabilidad del equipo involucrado en estas actividades estén claramente identificados.
3. Se utilicen los materiales correctos.
4. Exista un sistema interno de auditoría, a fin de poder verificar regularmente la aplicación y la eficacia del control de calidad.
5. Cualquier error deberá ser correctamente informado, aprovechando la experiencia adquirida.

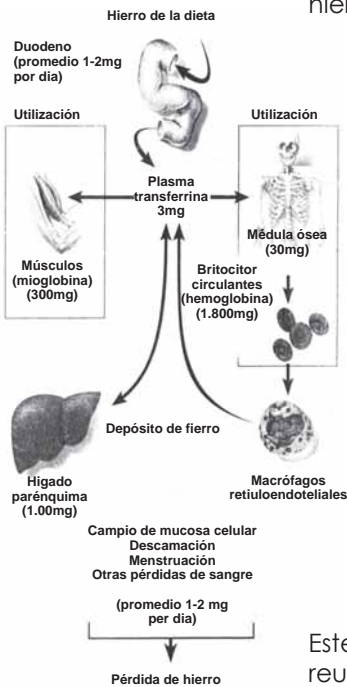
Muchos hospitales de Europa y Estados Unidos tienen Comités de Transfusión de Sangre que incluyen representantes de los servicios de transfusión de sangre y de las principales unidades clínicas que tienen una significativa cantidad de transfusiones. Estos comités aumentan en mucho la eficacia de las prácticas transfusionales, por medio de:

1. La definición de políticas de transfusión de sangre adaptadas a la actividad clínica local.
2. Evaluaciones regulares de las prácticas transfusionales.
3. Los análisis de cualquier evento indeseado relacionado con una transfusión, tomando cualquier medida correctiva necesaria.

# Capítulo 4

## Sobrecarga de Hierro y Tratamiento Quelante

4a



Como explicamos en secciones anteriores de este libro, a causa de la talasemia el hierro se acumula en el organismo. Hay dos formas principales por medio de las cuales los **pacientes con talasemia** absorben hierro: de la dieta y de las transfusiones de sangre. Si este exceso de hierro no es eliminado puede causar daños en órganos importantes tales como el hígado y el corazón. **Los pacientes con talasemia**, por lo tanto, deben utilizar drogas especiales llamadas quelantes, los cuales remueven el hierro del organismo.

### El hierro en un organismo sano

Un adulto sano normal almacena en su cuerpo alrededor de 4g de hierro, de los cuales utiliza alrededor de 3g para producir hemoglobina en los glóbulos rojos. Como se explicó anteriormente, cuando los glóbulos rojos maduran y mueren, su hemoglobina se divide en las partes que la constituyen hemo y globina. El hierro liberado del hemo se transfiere por una molécula de proteína portadora conocida como transferrina, para ser reciclado y producir más hemo para los nuevos glóbulos rojos. Las sustancias químicas que forman la proteína de globina -conocida como aminoácidos-, son reutilizadas para formar nueva globina.

Este proceso en un adulto sano normal quiere decir que el organismo reutiliza la mayor parte del hierro disponible, dejando muy poco para eliminar. El organismo de un adulto sano sólo elimina 1mg de hierro por día -mayormente por la orina, la materia fecal, la piel; y en el caso de las mujeres por menstruación-. El hierro eliminado del sistema por este medio es reemplazado por hierro que absorbe el intestino a través de la ingesta. (4a)

### El hierro en la talasemia

En la talasemia intermedia que no se transfunde y en la talasemia mayor, el organismo intenta compensar la severa anemia del paciente absorbiendo del intestino significativamente más hierro que lo normal (2-5 g/año comparado con los 0,05g/año de un individuo sano), para producir más glóbulos rojos. La cantidad adicional de hierro que puede absorberse depende de la severidad de la anemia; cuanto más severa es, más y más se expande la médula ósea ya que

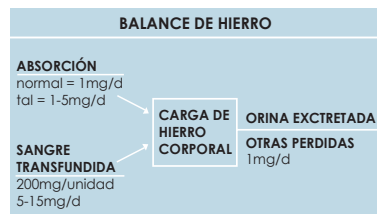


trata de fabricar más glóbulos rojos, y por lo tanto su demanda de hierro es mayor. También, en parte pueden jugar otros factores en la determinación de la cantidad de hierro que absorbe el intestino. Por ejemplo, la presencia de vitamina C aumenta la cantidad de hierro que se absorbe, mientras el té y algunos cereales tienden a disminuirla. De cualquier manera, la forma más importante de reducir la cantidad de hierro que se absorbe a través del intestino es asegurándose de que los pacientes mantengan un buen nivel de hemoglobina. Por lo tanto, es importante que los pacientes reciban transfusiones periódicas, manteniendo los niveles de hemoglobina por sobre 9g/dl (medida antes de la transfusión). Los pacientes mal transfundidos pueden absorber una cantidad de hierro adicional de 1-5mg/día (o alrededor de 0,4-2g/año) del intestino.

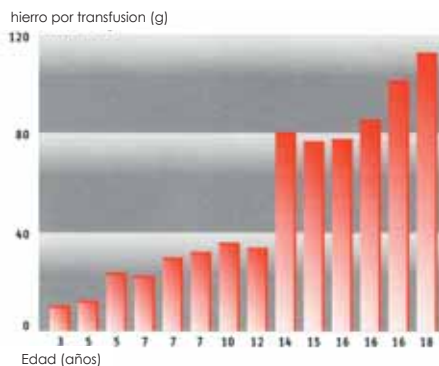
Sin embargo, la fuente principal de sobrecarga de hierro en pacientes que reciben transfusiones es la sangre que se transfunden. En realidad, la cantidad de hierro que el paciente absorbe a través de una transfusión de sangre es por lejos mayor que la que absorbe por la dieta a través del intestino, por eso es importante que los pacientes que reciben transfusiones regulares, utilicen quelantes de hierro –drogas que se unen al hierro y lo eliminan del sistema-.

Cada mililitro (ml) de glóbulos rojos contiene alrededor de 1,16mg de hierro. Una unidad de sangre promedio contiene alrededor de 250ml de GR concentrados –ej. 250 x 1,16 o entre 200-290mg de hierro. El hierro liberado de la división de estos glóbulos rojos es la mayor fuente de acumulación de hierro en el cuerpo de los pacientes que reciben transfusiones a lo largo de su vida. Por ejemplo, un paciente que recibe 30 unidades de sangre por año tendrá un exceso de alrededor de 6g de hierro por año ( $200 \times 30 = 6.000\text{mg} = 6\text{g}$ ) o alrededor de 15-16mg/día. El cuerpo no tiene un mecanismo para eliminar semejante exceso de hierro, y por eso se almacena en los tejidos y órganos del cuerpo. Si este hierro no se elimina mediante intervención médica, puede ser extremadamente dañino, causando algunas de las complicaciones más serias en  $\beta$ -talasemia mayor.

Los síntomas clínicos de la sobrecarga de hierro generalmente aparecen alrededor de los 10 años de edad. Aunque se han descubierto evidencias de toxicidad de hierro en el hígado de niños más pequeños, el daño hepático –conocido como fibrosis- comienza a partir de los dos años de iniciadas las transfusiones.



**4b** Aumento del hierro transfusional así como la necesidad de transfusiones de sangre aumenta con la edad



(De Cohen y Schwartzs –Chelation therapy in chronic iron overload, 1977, simposio de especialistas, Inc. Box 610397, Miami, Florida)



El daño hepático severo (cirrosis) puede desarrollarse antes de los 10 años si no hubo tratamiento para eliminar el exceso de hierro, particularmente cuando el paciente tiene hepatitis B y/o C. También se han informado casos de enfermedad cardíaca –una de las causas de muerte más frecuente en la talasemia mayor– a alrededor de los 10 años de iniciado el régimen transfusional, aunque la falla cardíaca usualmente no ocurre hasta después de los 15 años o más.

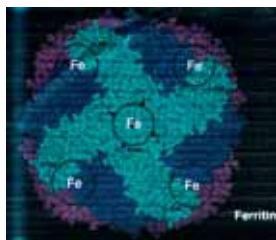
La sobrecarga de hierro es también la causa más importante en el retraso de la maduración sexual en los pacientes con talasemia afectando a alrededor de la mitad de los pacientes de ambos sexos. Además, puede causar dificultades en las mujeres que tratan de concebir (alrededor del 25% de los casos), y frecuentemente es la causa del desarrollo de diabetes mellitus.

A lo largo del tiempo, el exceso de hierro causa complicaciones óseas y daño en otros órganos importantes, tales como la tiroides y la paratiroides. Por lo tanto, los pacientes deben recibir tratamiento para eliminar el hierro, que de no hacerlo se acumulará en el organismo con serios efectos en su calidad y tiempo de vida.

## Cómo daña al organismo el exceso de hierro

4c

Molécula de ferritina

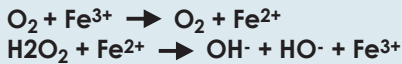


Mientras el hierro se acumula en el cuerpo –ya sea como resultado de la talasemia en sí misma o del tratamiento transfusional, o de ambos–, la proteína principal transportadora de hierro en la sangre, la transferrina, se llena (satura) de hierro. Sin transferrina disponible libre de hierro, el hierro no unido a ella –es muy dañino para el organismo–, comienza a circular en la sangre, también se acumula en los tejidos, unido a moléculas de proteína de almacenamiento llamadas ferritina (4c) y hemosiderina. El hierro almacenado en estas proteínas es menos dañino que el no unido a ellas. De todas maneras, el cuerpo constantemente divide ferritina y hemosiderina, las cuales liberan algo de hierro no unido, y también puede liberarse de las proteínas de almacenamiento cuando el paciente está enfermo.

El hierro no unido a la transferrina –hierro libre en el sistema cuando ya no hay más transferrina para unirse–, es inestable. Esto significa que puede ganar o perder fácilmente una carga negativa, llamada un electrón. Cuando el hierro gana un electrón, pasa de tener tres cargas positivas (un tipo de hierro conocido como 3+ o hierro férrico) a tener dos cargas positivas (un tipo de hierro conocido como 2+ o hierro ferroso). Como el hierro se mueve entre el estado 2+ y el 3+, produce sustancias dañinas llamadas radicales libres, los cuales pueden causar un extenso daño a los tejidos del organismo.

El proceso más conocido por el cual se producen los radicales libres se conoce como reacción de Fenton – una reacción química que simplificamos a continuación:

### Generación de radicales Hidroxilo



### Desferoxamina (DFO) o Desferal

Como el organismo no tiene un mecanismo eficaz para eliminar el hierro, el único camino para hacerlo es utilizando drogas llamadas quelantes de hierro (ligantes de hierro), las cuales forman un compuesto con el hierro que puede ser eliminado del cuerpo a través de la orina o de la materia fecal.

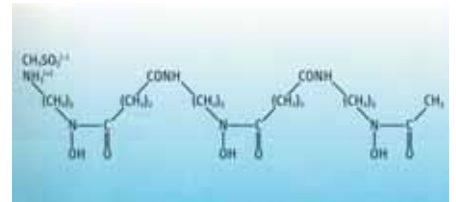
La primera droga quelante de hierro que se fabricó fue la desferoxamina (DFO). Producida en la década del '60 (4d), se introdujo en el mercado a principios de los años '70 para el tratamiento de la talasemia mayor. La DFO trabaja de dos formas: la primera es un lento proceso con el cual se une (quela) al hierro para formar una sustancia llamada ferrioxamina (4e), que luego es excretada del organismo. El segundo rol que cumple la DFO es el de disminuir la toxicidad del hierro en el cuerpo buscando radicales libres. Este es un proceso rápido.

La DFO quela hierro de dos fuentes principales o “pools” de hierro en el cuerpo. El primer pool es el hierro formado por la rotura de los glóbulos rojos. Este pool contiene el 70% del hierro quelado por la DFO, y sale del cuerpo por medio de la orina. El segundo pool viene del hígado –el órgano de mayor almacenamiento de hierro en el cuerpo-. El hierro almacenado en el hígado se libera cuando dos sustancias –ferritina y hemosiderina-, se dividen en las células del hígado (hepatocitos); entonces la DFO que está en los hepatocitos se une al hierro, antes de eliminarlo del organismo a través de la materia fecal. La DFO no se une al hierro que ya está unido a la transferrina.

Cada molécula de DFO se une a un átomo de hierro para formar ferrioxamina (4e). Esto significa que si la DFO fuese efectiva al 100%, cada gramo de DFO podría excretar alrededor de 93mg de hierro. De todos modos, esta no es la realidad. El nivel de eficacia depende de la dosis y la forma de administración de la DFO, la cantidad de hierro almacenado, el nivel de vitamina C que hay en el organismo, y hasta qué punto cumple el paciente con la prescripción de la medicación quelante.

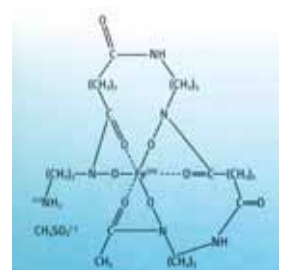
4d

Desferoxamina B, la sustancia activa del Desferal



4e

Ferrioxamina B



**El rol de la vitamina C.** La vitamina C es un agente reductor, es decir, que puede ayudar al hierro a convertirse de hierro 3<sup>+</sup> a hierro 2<sup>+</sup>. Esto es muy importante porque el hierro 2<sup>+</sup> puede moverse con más facilidad por el cuerpo que el hierro 3<sup>+</sup>, y también es la forma de hierro que más fácilmente se une a los quelantes tales como la DFO. Por esta razón el hierro 2<sup>+</sup> -la forma ferrosa- es comúnmente llamado "hierro quelable", mientras que el hierro 3<sup>+</sup> -la forma férrica- es el hierro inmóvil que se encuentra almacenado en compartimentos del cuerpo tales como el hígado, unido a proteínas transportadoras tales como la ferritina y la hemosiderina. Una forma de incrementar la cantidad de hierro que liberan estas proteínas es administrando un suplemento de vitamina C junto con la DFO.



Los expertos advierten que los pacientes con talasemia deberían tomar vitamina C todos los días, idealmente al mismo tiempo en que se administra la DFO. De todas formas, generalmente se recomienda que los pacientes sólo comiencen a tomarla luego de algunas semanas de haber iniciado el tratamiento con DFO.

La dosis diaria recomendada de vitamina C es de 50mg en los niños <10 años de edad y 100mg para los niños mayores. Las dosis no deberían exceder los 200mg/día. Aquellos pacientes que incluyen regularmente en su dieta naranjas o jugo fresco pueden no necesitar suplemento adicional de vitamina C: por ejemplo, una naranja grande contiene 75mg de vitamina C, mientras que 100ml de jugo de naranja contiene 50mg de vitamina C.

Como con todos los medicamentos y suplementos, las dosis sólo deberán ajustarse consultando con el médico. Es importante hacer notar que mucha cantidad de vitamina C puede tener un efecto tóxico en el paciente, movilizándolo demasiado hierro. Los suplementos de vitamina C pueden por lo tanto ser particularmente dañinos en los pacientes que no están recibiendo DFO, ya que el hierro movilizado por la vitamina C permanecerá no unido causando daño en los tejidos.



### Cuándo iniciar el tratamiento quelante

Los pacientes con talasemia mayor sólo deberían iniciar el tratamiento con DFO una vez que hayan comenzado con el tratamiento transfusional en forma regular. La DFO no resuelve ningún problema causado por una terapia transfusional insuficiente, tal como la anemia, los cambios óseos, o el agrandamiento del bazo y del hígado. No debería administrarse DFO a pacientes que no se transfunden o hipotransfundidos, salvo que tengan más de 10 años de edad o haya evidencia de sobrecarga de hierro.



Como regla general, los pacientes deberían iniciar el tratamiento quelante de hierro una vez pasadas las 10-20 transfusiones, o cuando los niveles de ferritina suban por encima de los 1.000 µg/l.

### Cómo preparar, almacenar y utilizar la desferoxamina

A médicos y científicos les llevó 30 años de experiencia clínica para acordar cuál era la mejor forma de administrar la DFO para que eliminara eficazmente el hierro del cuerpo evitando cualquier efecto tóxico que pudiera producirse por administrarla en exceso.

Debido al gran tamaño de la molécula de DFO, el cuerpo absorbe muy poca por vía intestinal. Por lo tanto, la mejor forma de administrarla es por vía subcutánea (debajo de la piel), o en forma endovenosa. Al mismo tiempo, como la DFO es rápidamente eliminada de la sangre (vida media de 5-10 minutos) la droga debe ser infundida lentamente para conseguir una concentración regular en la sangre durante el mayor tiempo posible. La DFO se administra por medio de una bomba de infusión portátil especialmente diseñada que infunde la droga lentamente bajo la piel –entre 8-12 horas-, por lo menos 6 días a la semana. La dosis exacta para cada paciente se calcula en base a la edad, la sobrecarga de hierro en el cuerpo y el estado clínico. Por lo general, la dosis promedio para un niño no debería exceder los 20-40mg/kg de peso corporal, ya que las dosis más altas pueden retrasar el crecimiento. La dosis estándar para los adultos es de 30-50mg/kg de peso corporal.

### Preparación de DFO

La DFO es un polvo blanco seco, disponible en unidades de 500mg o de 2g. Cada unidad está contenida en un pequeño frasco de vidrio o vial de polvo blanco seco, que se debería diluir en una solución al 10% antes de ser usado. Para preparar una solución al 10% de DFO de un vial de 500mg, por ejemplo, deberían añadirse 5ml de agua destilada (el agua destilada se adquiere en las farmacias). Luego la solución debería descansar unos minutos para permitir que el polvo se disuelva. Es importante no agitar el vial para disolver el polvo –para ayudarlo se puede hacer girar el vial entre las dos manos o bien sobre una superficie plana como una mesa-. Una vez disuelta, la solución se pasa a una jeringa que se coloca en una pequeña bomba que opera a batería. La bomba lentamente mueve el émbolo de la jeringa, para liberar la droga en el tiempo establecido –entre 8-12 horas-. La jeringa se vacía de acuerdo al número de horas seleccionado. Algunas de las bombas más comúnmente utilizadas tienen una alarma que suena si la jeringa se bloquea o cuando termina la infusión.





### Almacenado de DFO

Una solución de DFO ya preparada puede guardarse a temperatura ambiente (23°C) por un máximo de 24 horas. Donde el clima es caluroso, es importante guardar la solución preparada en un lugar fresco, manteniéndola refrigerada a 4°C si no va a ser utilizada inmediatamente. La solución refrigerada puede guardarse alrededor de 5 días. De todas formas, si la solución deja de ser transparente y se la ve opaca o decolorada, se la debe descartar inmediatamente. Es bueno retirar la solución de DFO del refrigerador alrededor de 2 horas antes de usarla, permitiendo que tome la temperatura del cuerpo. La DFO también puede ser premezclada para infusión subcutánea o endovenosa por un farmacéutico bajo condiciones especiales de esterilidad (asépticas). La DFO premezclada permanece estable hasta 2 semanas a 4°C; pero si esto lo realiza un paciente y no un farmacéutico, la solución no puede guardarse por más de un día o dos, ya que puede no ser estéril y el inyectar una solución no estéril o contaminada puede causar reacciones.

### Administración subcutánea de DFO

Para administrar la DFO subcutánea, se coloca la jeringa que la contiene en la bomba y luego se conecta a un tubo plástico que termina en una aguja muy fina, la cual se inserta bajo la piel. Entonces, la DFO se libera dentro del espacio entre la piel y el músculo o la grasa que hay entre ellos.

Con el transcurso de los años, las bombas se han hecho cada vez más pequeñas, livianas, y silenciosas que los modelos viejos. Esto las hace menos llamativas y más fáciles de usar discretamente durante el día, escondidas bajo la ropa. De todas maneras, muchos pacientes prefieren utilizarla durante la noche para que no interfiera con sus actividades diurnas. El uso regular de la DFO juega una parte extremadamente importante manteniendo a los pacientes con talasemia. Pero el tratamiento quelante con DFO es muy difícil –es doloroso, lleva tiempo y es complejo de acomodar en la vida diaria-. Por eso es importante que todo aquel que este involucrado en el cuidado del paciente –médicos, enfermeras, padres- y el más importante, el propio paciente, encuentren la mejor forma posible de facilitar el tratamiento. Particularmente los adolescentes apreciarán todos los esfuerzos para hacer más discreto el tratamiento. También debieran tomarse todos los recaudos para reducir al mínimo cualquier reacción local u otras complicaciones asociadas con DFO (ver más adelante).

### Otras formas de administrar la DFO

Además de la vía de administración subcutánea que se describe arriba, hay otras formas diversas de utilizar la droga, cada una con sus ventajas y desventajas.



### Infusión endovenosa continua de 24 horas

Este método implica administrar la DFO por vena. La técnica puede salvarles la vida a los pacientes que padecen una severa sobrecarga de hierro y complicaciones cardíacas asociadas, reduciendo la toxicidad del hierro en el organismo mientras se la está infundiendo, y eliminar grandes cantidades de hierro más rápido que por otros métodos. Sin embargo, la infusión endovenosa continua también conlleva riesgos significativos, particularmente por infección o coágulos de sangre causados por el catéter implantado que da acceso a la vena (ver abajo en Administrando DFO en infusión endovenosa continua). Por lo tanto, el método sólo debería ser utilizado en casos excepcionales, en los que el paciente muestra:

- (i) sobrecarga de hierro severa –ej. valor de ferritina persistente  $>2.500\mu\text{g/l}$  y/o concentración de hierro hepático  $>15\mu\text{g/g}$ /peso seco, establecido por biopsia hepática
- (ii) enfermedad cardíaca resultado de la sobrecarga de hierro
- (iii) pacientes femeninas que planean un embarazo, las cuales tienen un alto nivel de ferritina sérica y/o alta concentración de hierro hepático (LIC)
- (iv) la infusión endovenosa continua puede también considerarse en pacientes que requieran una eliminación de hierro intensiva, indistintamente de los niveles de ferritina o LIC, por ejemplo antes de un trasplante de médula ósea o en pacientes con una hepatitis C activa.

La infusión endovenosa continua requiere que se infundan  $50\text{mg/kg/día}$  de DFO, administrados continuamente, los siete días de la semana, por medio de un aparato de infusión especial conocido como catéter implantable –un pequeño infusor ubicado bajo la piel del paciente que da acceso a una vena mayor-. Este tipo de catéter es relativamente caro, y los pacientes que lo utilizan necesitan una supervisión médica muy atenta y cuidadosa. Las infecciones serias son la complicación más frecuente asociada con este método de quelación, y a veces trombos en la sangre (trombosis). Para ayudar a prevenir la coagulación de la sangre se pueden administrar drogas especiales (anticoagulantes), y se debe prestar particular atención para mantener limpia la piel que rodea al catéter para prevenir infecciones. Se debe enseñar a los pacientes cómo verificar que la piel se mantenga limpia, y recordarles que busquen atención médica inmediatamente si desarrollan cualquier síntoma adverso, incluyendo escalofríos o fiebre, o sienten dolores o presentan enrojecimiento de la piel.

### **Infusión endovenosa de 8-12 horas**

La infusión endovenosa de 8-12 horas, en comparación con la infusión endovenosa continua de 24 horas que explicamos arriba es otra alternativa a la infusión subcutánea y puede utilizarse en casos de problemas localizados serios con la infusión subcutánea. La dosis (40-50mg/kg/día), la duración (8-12 horas) y la frecuencia (más de 5 días por semana) de infusión generalmente son los mismos que en la infusión subcutánea. Sin embargo, este método no es tan eficaz como el de la infusión endovenosa continua de 24 horas, en los casos de sobrecarga de hierro severa y complicaciones cardíacas asociadas.

Es importante tomar nota de que el uso endovenoso de DFO debe introducirse con precaución y sólo cuando es necesario; a largo plazo, el método puede dañar venas que son esenciales para el tratamiento transfusional, y conlleva un riesgo más alto de infección.

### **Administración endovenosa de DFO durante las transfusiones**

En algunos centros médicos, la DFO se introduce en la vena del paciente al mismo tiempo que recibe la transfusión. De todas maneras, la DFO nunca debe agregarse directamente a la sangre que va a ser transfundida al paciente, ya que puede contaminar la sangre o causar una reacción, en general, nunca debería agregarse ninguna sustancia a la sangre a transfundir, salvo que esté probado científicamente que no causará ningún daño.

Para poder infundir la DFO en forma endovenosa durante la transfusión, se disuelve la cantidad necesaria de DFO en solución salina normal. De la bolsa que contiene la solución de DFO sale una aguja que se inserta en una válvula de dos vías conectada a la bolsa de sangre, para ser administrada al paciente durante un período de alrededor de 4 horas. Si se prefiere, puede utilizarse una bomba de infusión. Usualmente, el tiempo requerido para una infusión eficaz de DFO es mayor que el tiempo necesario para una transfusión de sangre.

Es importante tomar nota de que la DFO administrada sólo durante las transfusiones –una vez cada 2-4 semanas-, tiene una eficacia extremadamente limitada. Sin embargo, esta puede ser la única opción cuando hay poca disponibilidad de DFO. Por otro lado, algunos centros la administran de esta forma sumándola al tratamiento diario regular con DFO, a fin de mejorar la eficacia global del tratamiento quelante.

### **Inyección intramuscular de DFO**

Cuando la DFO comenzó a ser utilizada en el tratamiento de la talasemia, se administraba en forma de inyección intramuscular. Sin embargo, desde entonces se descubrió que el método no es tan eficaz como las infusiones subcutáneas o endovenosas.

Todavía en algunos casos se siguen utilizando las inyecciones intramusculares –por ejemplo, en los países en que la desferoxamina es prohibitivamente cara y por lo tanto sólo disponen de pequeñas cantidades, o donde no se dispone de bombas de infusión-. Hay considerable evidencia de que los pacientes están mucho mejor cuando reciben por lo menos algo de desferoxamina -por cualquier vía-, en lugar de no recibir absolutamente nada. Por lo tanto, si no hay alternativa puede administrarse la DFO en forma de inyección intramuscular.

Otra técnica consiste en disolver 500mg en 5ml de agua destilada, e inyectarla en el músculo de un brazo o pierna. Se divide la dosis en dos partes y se administra 2 veces cada día –recientemente algunos investigadores han demostrado que esta técnica resulta bastante eficaz-.

### Evaluación de la eficacia del tratamiento con DFO

Una forma de evaluar la eficacia del régimen de tratamiento del paciente es estimando la cantidad de hierro depositado en el hígado y otros tejidos del cuerpo.

El hígado es capaz de almacenar grandes cantidades de hierro –el 70% o más de lo que está depositado en el cuerpo, o alrededor de 20g-. Cualquier exceso de hierro que haya en el cuerpo se deposita en el hígado, o en otros tejidos si el hígado está saturado. El hierro depositado en el hígado y otros tejidos se une a las proteínas ferritina y hemosiderina –así como el hierro en sangre se une a la proteína transportadora que es la transferrina-. Una pequeña cantidad de ferritina escapa del hígado y pasa al torrente sanguíneo; para determinar la sobrecarga de hierro se mide el nivel de ferritina en la sangre.

Los niveles normales de ferritina en la sangre (o ferritina sérica) son de hasta 250µg/l en los hombres y entre 10-120µg/l en las mujeres. Se considera que 1µg de ferritina en la sangre equivale a 8mg de hierro en los depósitos del organismo. Se estima que los pacientes con talasemia mayor con niveles considerablemente más altos de hierro en el organismo son quienes presentan niveles de ferritina significativamente más altos.

Aunque los niveles de ferritina puedan ser un indicador confiable del depósito de hierro en el hígado, de todas maneras también son menos exactos para predecir qué sobrecarga de hierro puede haber en otros órganos tales como el corazón o la sobrecarga total que hay en todo el cuerpo. Si le sumamos otros factores tales como las inflamaciones, las infecciones virales o bacterianas, la enfermedad hepática crónica, la artritis y la deficiencia de vitamina C que pueden influenciar los niveles de ferritina sérica, esta indicará depósitos de hierro mayores o menores que los que realmente están presentes.

Sin embargo, se considera que los niveles de ferritina sérica son el indicador más práctico para las posibles complicaciones relacionadas con la sobrecarga de hierro. Por ejemplo, algunos estudios han demostrado que cuando los niveles de ferritina se mantienen constantes por debajo de 2.500µg/l durante muchos años, el riesgo de que un paciente desarrolle complicaciones cardíacas es bajo. Por consiguiente, el objetivo debería ser mantener los niveles de ferritina entre 1.000-2.000µg/l, y controlar el nivel por lo menos cada tres meses para poder establecer si el régimen de tratamiento quelante del paciente necesita ajustes. También es muy importante monitorear la aparición de toxicidades relacionadas con la DFO, las cuales suceden cuando se administran dosis altas o cuando los niveles de ferritina caen por debajo de 1.000µg/l.

### Utilización de los niveles de ferritina para ajustar la dosis de DFO

Los niveles de ferritina pueden ser útiles para establecer la dosis ideal para cada paciente, utilizando la siguiente ecuación, conocida como "índice terapéutico" (IT)

$$I = \frac{\text{Dosis media diaria (mg/kg)*}}{\text{ferritina sérica (}\mu\text{g/l)}}$$

"Lineamientos para el Manejo Clínico de la Talasemia" de T.I.F

El objetivo consiste en mantener el valor de IT por debajo de <0,025 en todo momento.

\*La dosis media diaria de DFO se calcula multiplicando la dosis real recibida en cada infusión x la dosis semanal dividida por 7 –el número de días de la semana-

En los últimos años se han desarrollado otras pruebas que pueden medir en forma confiable la cantidad de hierro que hay en el organismo. Estas pruebas casi siempre se realizan en conjunto con las mediciones de ferritina sérica a fin de obtener un cuadro más exacto de la sobrecarga de hierro corporal, particularmente en el hígado y el corazón.

### Concentración de hierro hepático (LIC)

Para medir la concentración de hierro en el hígado se requiere sacar células del tejido del hígado –un procedimiento conocido como biopsia hepática-, y la medir la cantidad de hierro que contienen. La biopsia hepática se realiza insertando una aguja especial a través del abdomen hasta llegar al hígado, usualmente bajo anestesia local y preferentemente bajo guía ecográfica, para retirar una porción muy

pequeña de tejido del hígado. La valoración exacta de la sobrecarga de hierro en parte depende de la cantidad (por lo menos 1mg en peso seco), de la calidad (ej.: ausencia de cirrosis o fibrosis) de la muestra del tejido, y de la experiencia del equipo médico que lleva a cabo el procedimiento, la cual es por lo tanto de extrema importancia. La biopsia hepática tiene un riesgo reducido de presentar complicaciones cuando se realiza en una institución médica bajo guía ecográfica. De todas formas es un procedimiento invasivo que requiere la firma de un consentimiento informado por parte del paciente, y/o de sus padres/tutores.

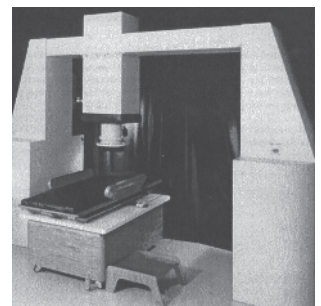
Las investigaciones recientes indican que cuando el nivel de hierro en el hígado se mantiene constante por debajo de 7mg/g de peso seco del hígado, es menor el riesgo de tener problemas en el hígado o en el corazón. Los niveles superiores a 15mg/g de peso seco del hígado pueden estar asociados a un alto riesgo de muerte por insuficiencia cardíaca. De todas formas, continúan las investigaciones para tratar de establecer si los valores de concentración de hierro hepático indicados arriba evalúan en forma confiable si el riesgo cardíaco es alto o bajo. Tal como en el caso de la ferritina sérica, los científicos se cuestionan si esta técnica refleja exactamente la sobrecarga de hierro corporal total y, más en particular, los depósitos de hierro en el corazón. Hay investigaciones recientes que indican que la medición de la sobrecarga de hierro más confiable se obtiene multiplicando la concentración de hierro hepático por un factor de 10,6mg/kg de peso corporal.

Una biopsia hepática también puede proveer información sobre la distribución del hierro entre las células del hígado tales como los hepatocitos y las células de Kupffer, así como también indicar inflamación o daño en el hígado, tales como cirrosis o fibrosis.

Se han desarrollado también nuevos métodos no invasivos para evaluar confiablemente la sobrecarga de hierro, tales como el SQUID – dispositivo superconductor de interferencia cuántica – (4f). El SQUID cuenta con las propiedades paramagnéticas del hierro para medir su concentración en el cuerpo. Utiliza un campo magnético que es casi tan fuerte como el imán que tiene el refrigerador de la cocina. Previo al procedimiento, con ayuda de un ecógrafo y acostado confortablemente en una cama, en pocos minutos se localiza al hígado. Luego la cama se mueve para que el cuerpo quede en la posición adecuada debajo del SQUID. La única parte de la máquina que toca al cuerpo es una bolsa llena de agua tibia, que se ubica lentamente en la parte superior del abdomen. Mientras la máquina realiza sus mediciones el paciente debe retener la respiración pocas veces durante unos pocos segundos por vez. Los pacientes menores

4 f

SQUID (Sistema de medición de hierro en el hígado)



de 6 años de edad pueden necesitar sedación para mantenerlos quietos. Los pacientes que pesan menos de 10kg o los obesos no se consideran buenos candidatos para este estudio. Lamentablemente, la técnica es muy cara, tecnológicamente demandante y actualmente sólo está disponible en cinco centros en Europa y Estados Unidos. Sin embargo, pueden hacerse los arreglos necesarios con pacientes de otros países para que asistan a los centros de SQUID para ser evaluados si el médico tratante lo considera necesario.

Otro método para medir la sobrecarga de hierro en el hígado, que aún continúa en investigación, es la Resonancia Magnética por Imágenes (RMN) que también cuenta con las propiedades paramagnéticas del hierro. La concentración de hierro hepático obtenida por este método (RMN, T2\*) muestra una correlación razonable y coherente con las obtenidas por análisis clínicos y muestras de biopsia hepática.

La ventaja potencial de esta tecnología es que los resonadores están más ampliamente difundidos. La RMN también ha demostrado ser una herramienta muy útil para evaluar la sobrecarga cardíaca.

## Contenido de hierro en la orina

Otro método –largamente establecido– para estimar la sobrecarga de hierro es la medición del contenido de hierro en orina durante un período de 24 horas, a fin de evaluar la eficacia del tratamiento quelante con DFO. Sin embargo, el significado clínico de esta prueba es limitado por la inherente variabilidad diaria de eliminación de hierro inducida por la DFO en la orina.

## Complicaciones asociadas a la DFO y su tratamiento.

### Reacciones cutáneas locales

Las reacciones localizadas más frecuentes incluyen picazón, enrojecimiento, edema, bultos, inflamación, dolor, y malestar generalizado.

Las siguientes recomendaciones pueden ayudar a reducir tales reacciones:

- (i) Evite insertar la aguja cerca de un vaso sanguíneo o nervio para minimizar el riesgo de daño y/o de sangrado
- (ii) Controle que la DFO haya sido disuelta en el volumen correcto de agua (5 ml de agua para 500 mg de DFO). Si es necesario, agregue una cantidad adicional de agua para lograr una mayor dilución.
- (iii) Cambie el sitio elegido para la inyección. El abdomen es, a menudo, el mejor sitio. Algunos pacientes prefieren usar sus brazos o muslos. Sin embargo, debido a que las reacciones localizadas pueden

ocurrir en cualquier sitio es importante utilizar diferentes partes del cuerpo. Con el tiempo, el uso prolongado de DFO puede ocasionar bultos alrededor del sitio de inyección. Esto puede prevenirse rotando los sitios, o en algunos casos pero no en todos, llenando el tubo plástico de infusión con una pequeña cantidad de una sustancia química llamada hialuronidasa, antes de conectar la bomba.

**(iv)** El dolor puede reducirse aplicando una crema anestésica tópica tal como Emla 30-60 minutos antes de iniciar el tratamiento con DFO. El edema puede reducirse aplicando una compresa caliente sobre el área afectada luego de la administración de DFO. Para el enrojecimiento, el dolor, la picazón o el edema algunos doctores prefieren una crema con heparina o Fucicort.

**(v)** Asimismo es necesario controlar el ritmo de la infusión, ya que el edema puede ocurrir cuando se administra la DFO demasiado rápido.

**(vi)** Los doctores pueden también decidir indicar un antihistamínico antes de la infusión de DFO, o en los casos severos, pueden agregarse 5-10 mg de hidrocortisona a la solución de DFO.

**(vii)** Hay diferentes bombas de infusión disponibles en el mercado, y los pacientes pueden encontrar que un modelo se adapta mejor a sus necesidades. Entre los modelos más nuevos están las "bombas globo" (balloon pumps). Estas son más pequeñas, livianas y silenciosas que los modelos antiguos. También ahorran tiempo y pueden resultar más convenientes para el paciente ya que son preparadas por el farmacéutico, bajo condiciones estériles. Debido a esto estas bombas pueden mejorar la adherencia al tratamiento quelante. Sin embargo, el costo elevado de estas bombas limita su uso extendido.

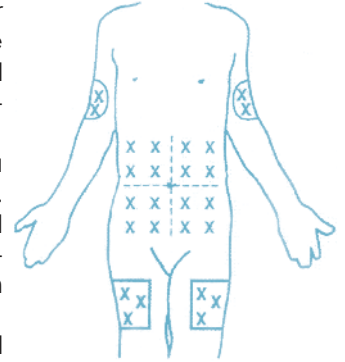
**(viii)** Los pacientes también pueden desear probar diversos tipos de agujas, asesorándose sobre sus ventajas y desventajas con el médico, la enfermera u otros pacientes. Muchos pacientes prefieren las agujas pequeñas y livianas llamadas "mariposa" (butterfly), de 25 G o más pequeñas, insertadas a 45 grados con respecto a la superficie de la piel. Otros pacientes prefieren las agujas "tachuela" que se insertan verticalmente a través de la piel y se fijan con una cinta especial.

Si ninguna de las recomendaciones mencionadas logra aliviar al paciente con reacciones asociadas a la DFO, deberá considerarse el uso de un tratamiento endovenoso o un quelante alternativo.

### Reacción alérgica severa a la DFO

Las alergias severas a la DFO son raras. Los síntomas incluyen malestar, hormigueo, mareos, enrojecimiento o edema generalizados, y dificultad respiratoria, ocasionalmente también acompañados de fiebre o mialgias (dolor muscular). En caso de presentar alguno de estos síntomas debe suspenderse el uso de la DFO.

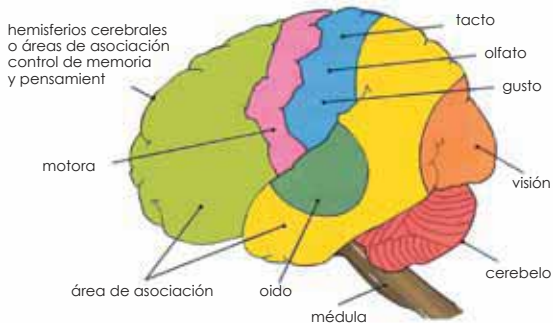
Rotación de los sitios de infusión





4g

Distintas partes del cerebro cumplen distintas funciones



Estas reacciones generalizadas tienden a ocurrir súbitamente en pacientes que recién iniciaron el tratamiento con DFO. Sin embargo, los pacientes que reciben regularmente el tratamiento notarán que los síntomas se desarrollan gradualmente. En cualquier caso, el tratamiento para una reacción alérgica severa consiste en un proceso llamado desensibilización, en el cual el paciente recibe una pequeña cantidad de DFO, junto con hidrocortisona, incrementándola gradualmente. Este tratamiento se lleva a cabo bajo estricta supervisión médica. A menudo se repite hasta que los síntomas desaparecen y usualmente es exitoso. Sin embargo, si el tratamiento fracasa, el paciente debería suspender el uso de DFO y considerar un quelante alternativo, tal como Deferiprona (ver sección de uso de Deferiprona).

### Complicaciones asociadas con dosis incorrectas de DFO

Las siguientes complicaciones están asociadas principalmente con las dosis altas de DFO en pacientes jóvenes y con niveles bajos de ferritina (aquellos que tienen una sobrecarga de hierro menor):

- **Problemas de audición** (ototoxicidad) pueden incluir zumbidos en los oídos o pérdida parcial de la audición a altas frecuencias.
- **Problemas visuales** (toxicidad ocular) pueden incluir ceguera nocturna, visión borrosa, menor agudeza visual, alteración en la visión de los colores, cataratas, y otras alteraciones de los ojos.

La DFO ocasiona en general problemas auditivos y visuales administrada a altas dosis, cuando las moléculas de DFO circulan en la sangre sin unirse al hierro. Sin embargo, los pacientes con diabetes mellitus o tratados con psicofármacos también pueden estar en riesgo de desarrollar tales complicaciones, aun si están recibiendo las dosis correctas de DFO, debido a que estos trastornos aumentan el acceso de la DFO al sistema nervioso central. Los pacientes que desarrollan problemas auditivos o visuales

deben suspender el uso de DFO por un tiempo y reiniciar el tratamiento con una dosis menor una vez que las complicaciones mejoraron o desaparecieron. Si son detectadas de manera temprana, tales complicaciones son manejables y reversibles. Es por lo tanto importante controlar regularmente a los pacientes que reciben DFO, incluyendo exámenes médicos completos (audiometría y evaluación oftalmológica).

- **Retraso en el crecimiento y cambios óseos.** Las dosis altas de DFO en pacientes con niveles de ferritina bajos también pueden retardar el ritmo de crecimiento. Los factores de riesgo incluyen una edad temprana de inicio del tratamiento (< 3 años) y dosis de DFO más altas



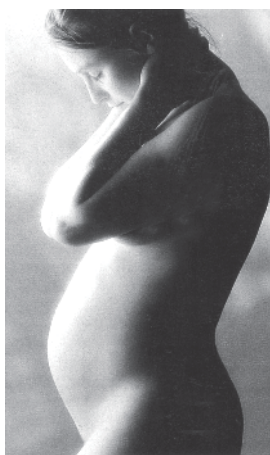
que las recomendadas (>35 mg/Kg en niños muy pequeños). La reducción de la dosis puede mejorar rápidamente el ritmo de crecimiento a los niveles registrados antes del inicio del tratamiento con DFO.

El efecto de la DFO sobre el crecimiento incluye un tronco o brazos desproporcionadamente cortos, acompañados por daño de los huesos y articulaciones (displasia metafisaria), una patología diagnosticada por radiología. Hay otros factores, tales como la sobrecarga de hierro, que pueden afectar el crecimiento en la talasemia. Sin embargo, es relativamente fácil identificar si el retraso en el crecimiento es el resultado de las dosis altas de DFO, ya que estos pacientes no responderán al tratamiento con hormona de crecimiento. Es necesario realizar evaluaciones periódicas de estos pacientes respecto de tales cambios ya que son irreversibles.

- **Infección por *Yersinia enterocolílica*** – las infecciones causadas por la bacteria *Yersinia enterocolílica* están comúnmente asociadas con el uso de DFO. Todos los seres vivos requieren hierro para crecer, incluidas las bacterias, los parásitos y otros patógenos. Muchos tienen estructuras especiales que les permiten adquirir el hierro. Sin embargo, la *Yersinia* pertenece a una familia de bacterias que no posee su propio medio para obtener hierro, utilizando receptores para ferrioxamina, compuesto formado por la unión de la DFO con el hierro. La DFO es un transportador natural de hierro, conocido como sideróforo (del griego sidero que significa hierro y foro que significa transporte) y esto por lo tanto mantiene el crecimiento de la *Yersinia* al proveerle el hierro. Las infecciones por *Yersinia* pueden ser extremadamente graves en pacientes con sobrecarga de hierro y el riesgo aumenta durante la administración de DFO. Por lo tanto, es importante que las infecciones por *Yersinia* sean diagnosticadas rápidamente y tratadas adecuadamente con antibióticos (ver capítulo sobre infecciones). Los síntomas de la infección incluyen dolor abdominal, diarrea, dolores articulares, fiebre o dolor de garganta. Si aparecen esos síntomas, deberá suspenderse el tratamiento con DFO hasta que los mismos hayan desaparecido y se haya completado un curso de antibióticos. Hay informes que indican la posibilidad de la existencia de infecciones graves producidas por otras bacterias tales como la *Klebsiella* u hongos (mucormicosis) en relación con el uso de DFO, pero éstas no son tan comunes como las causadas por *Yersinia*. Se deben efectuar estudios de los pacientes en profundidad, y recordarles que busquen asistencia médica en caso de fiebre sin explicación. Puede ser necesario suspender el uso de la DFO hasta que se haya aclarado el diagnóstico.

### Complicaciones raras asociadas con la DFO

No debe administrarse DFO rápidamente en el organismo, ya que puede ocasionar enrojecimiento, tensión arterial baja (hipotensión), aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia) e incluso shock. Hay informes de daño renal y problemas respiratorios graves (Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto) con dosis endovenosas altas, de 10mg/kg/hora o más.



### Embarazo

La seguridad de la DFO durante el embarazo no ha sido aún confirmada por estudios formales. Por el momento, el mejor consejo para la paciente embarazada que necesita tratamiento quelante es evitar el uso de DFO durante los primeros tres meses de embarazo. Las pacientes embarazadas con niveles extremadamente altos de sobrecarga de hierro o problemas cardíacos graves han sido tratadas con una dosis de DFO entre 20-30mg/kg/día en los últimos meses de embarazo sin ningún efecto adverso. El tratamiento con DFO puede reiniciarse durante la lactancia.

### Adherencia al tratamiento con desferoxamina.

Las molestias y el dolor asociados con el uso de DFO implican que es fundamental que los pacientes reciban todo el apoyo posible para adherir al tratamiento. Los médicos, las enfermeras y otros profesionales tales como los psicólogos y los asistentes sociales, como así también los padres, deben constantemente ofrecer a los pacientes de todas las edades, esperanza y aliento para continuar con el tratamiento con DFO día a día. Al mismo tiempo, nadie debe olvidar el inmenso deseo de vivir, y de vivir bien, que cada paciente debe permanentemente reunir para perseverar con este régimen tan demandante. El tratamiento con DFO es difícil, lleva tiempo, es doloroso y costoso, y debe ser realizado toda la vida. Y, a pesar de ser una terapia salvadora, el tratamiento con DFO no le da a los pacientes la sensación de beneficio inmediato que sienten, por ejemplo luego de una transfusión. En cambio, los beneficios del tratamiento quelante son sólo aparentes a largo plazo, al prevenir o tratar la mayoría de las complicaciones graves de la sobrecarga de hierro. Dado que los beneficios del tratamiento con DFO no son aparentes inmediatamente, muchos pacientes experimentan problemas de sobrecarga de hierro, aún en países desarrollados donde la desferoxamina está disponible con facilidad, porque encuentran difícil cumplir con el tratamiento. A medida que los pacientes entran en la adolescencia y la edad adulta, hay a menudo una mayor resistencia al tratamiento, que pareciera alterar las actividades diarias físicas, profesionales, sociales y personales.



Por lo tanto, mientras en los países en vías de desarrollo la tasa de sobrevida esta relacionada con una falta de acceso al medicamento y las bombas, en los países desarrollados el problema se debe a la falta de adherencia al tratamiento. Pero ya sea que el desafío esté en proveer a los pacientes con drogas y bombas, que ellos necesitan para el tratamiento, o en asegurar que adhieran al tratamiento mismo, los pacientes siempre necesitarán la ayuda y el estímulo de las asociaciones de talasemia nacionales, el equipo médico, los padres y otros pacientes. T.I.F es también una fuente importante de sostén, y no menos de ayuda para persuadir a los gobiernos a sostener el tratamiento y los programas de prevención.

## Otras drogas para eliminar el hierro.

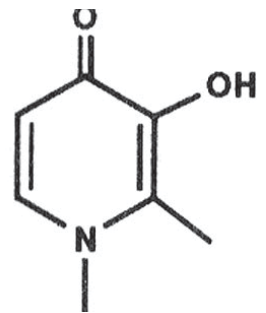
### Deferiprona (1,2 dimetil-3-hidroxi pirid-4-ona, L1)

También conocida como la píldora, la Deferiprona o L1 (4h) es un quelante oral, que se ingiere como cualquier otro medicamento. Los investigadores no coincidieron en las etapas iniciales del desarrollo. Los procesos de investigación fueron considerados incompletos y debido a las dudas sobre los efectos a largo plazo y la ausencia de estudios completos sobre los efectos en animales, la licencia de la Deferiprona fue controvertida y ha sido demorada.

La Deferiprona fue aprobada por primera vez en el año 1995 en la India para ser utilizada por pacientes que no podían recibir DFO debido a su toxicidad o a la incapacidad para adherir a la dosis recomendada. En el año 2000, en Europa se otorgaron permisos similares bajo condiciones especiales o "políticas para circunstancias excepcionales" que requerían más estudios. La Deferiprona alcanzó la autorización completa de mercado en Europa en abril del año 2002 luego de que la compañía responsable de su desarrollo (Apotex) cumpliera con obligaciones específicas de estudios adicionales. Sin embargo, la autoridad americana, la Food and Drug Administration (FDA) no ha otorgado aún el permiso para su uso. De acuerdo a la licencia otorgada por la Unión Europea, la Deferiprona puede ser utilizada como una droga de segunda línea, sólo por pacientes que no pueden usar DFO o en aquellos en los cuales la terapia con DFO no ha dado resultados.

Mientras tanto, en Europa y en Estados Unidos se ha llevado a cabo un número de ensayos clínicos controlados utilizando Deferiprona, principalmente apoyados por la compañía que ha desarrollado la droga desde mediados de los '90, con el propósito de evaluar lo mejor posible su eficacia y seguridad. En algunos países en desarrollo, principalmente la India, la Deferiprona ha sido utilizada mucho antes de su autorización oficial. En muchas ocasiones, su uso ha sido fuera

4 h Molécula de L1



de ensayos clínicos, en parte porque la alternativa –DFO- es muy cara, y por lo tanto, fuera del alcance de la mayoría de los pacientes, y en parte porque la Deferiprona se vende relativamente barata en la India.

## ¿Cómo funciona la Deferiprona? (L1)

Tres moléculas de L1 se unen a un átomo de hierro (bidentado) para formar un complejo. Este complejo pasa a la orina, no a la materia fecal, como es el caso de la DFO. Se administra en forma de tableta y dado el pequeño tamaño de la molécula, la Deferiprona se absorbe rápidamente en el estómago y alcanza una concentración alta en la sangre 45-60 minutos después de su administración.

La Deferiprona se metaboliza en un glucurónido, el cual pierde su capacidad de quelar hierro y se elimina de la sangre con una vida media de 47-137 minutos. Esto quiere decir que es activa en la sangre por más tiempo que la Desferoxamina. Ambos, la Deferiprona y sus metabolitos son fácilmente eliminados por la orina. El nivel de quelación de hierro se relaciona con la sobrecarga y también con la dosis de droga que se administra. El hierro quelado por la Deferiprona proviene del mismo pool que el de la Desferoxamina, el hierro no unido a la proteína de transferrina (hierro no ligado a transferrina) en el plasma. Además, debido al pequeño tamaño de su molécula y otras propiedades, la Deferiprona puede introducirse en las células y eliminar el hierro intracelular.

La dosis de 75-100mg/kg/día, en la mayoría de los casos de pacientes con talasemia mayor y sobrecarga de hierro, es suficiente para obtener un balance negativo de hierro.

### Eficacia de la Deferiprona

Los siguientes pasos son necesarios a fin de evaluar la eficacia de la droga y evitar el desarrollo de cualquier efecto no deseado asociado a la Deferiprona (L1) descrito más arriba:

- (i) La ferritina sérica debería medirse una vez cada tres meses
- (ii) Debería realizarse un recuento completo de sangre semanalmente.
- (iii) Debería efectuarse el examen de la orina de 24 horas cada tres meses. Esto es particularmente útil en el caso de L1 ya que, a diferencia de DFO, casi todo el hierro removido por L1 se elimina por orina.
- (iv) Deberían efectuarse análisis clínicos (función hepática) al menos mensualmente
- (v) Debería determinarse los niveles de zinc cada 3-6 meses.

Los médicos tratantes que conocen mejor el estado clínico de los pacientes deciden la frecuencia y el tipo de estudios necesarios.

De ser posible, la realización de la biopsia hepática (a), el uso del SQUID (b) y de la resonancia (c) pueden dar información más exacta sobre el contenido de hierro en el hígado (a+b) y en el corazón (c).

En los últimos 15 años ha surgido información substancial relacionada con la efectividad y la seguridad de la Deferiprona, y muchos investigadores comprometidos en el tratamiento de la talasemia han comenzado a reunir y analizar la información disponible sobre el uso de la droga. La revisión de esta información demuestra que (6):

- El tratamiento con Deferiprona reduce los niveles de ferritina sérica y la concentración de hierro en algunos pacientes. La droga puede administrarse de manera segura durante 4 años o más con un seguimiento estrecho. La información también ha demostrado que la cantidad de hierro eliminada en la orina puede incrementarse y los niveles séricos de ferritina pueden disminuir aún más por:

- Aumento de la dosis de Deferiprona por encima de los 75mg/kg/día, la dosis comúnmente utilizada y
- La combinación de Deferiprona con DFO.

Sin embargo, los investigadores comprometidos en el tratamiento de la talasemia coinciden en la necesidad de realizar estudios formales y a largo plazo para evaluar mejor la toxicidad de la droga, tanto cuando se usan dosis más altas como cuando se la combina con DFO. Gradualmente surgirá un panorama más claro sobre cómo y cuándo puede ser utilizada la droga, como así también el tipo de pacientes que probablemente se beneficien con su uso. Hasta entonces ambas partes, el médico y el paciente deberán tomar todos los recaudos para mejorar la adherencia a la terapia con DFO, utilizando L1 bajo estricta indicación médica.

Lamentablemente, el precio de la DFO y L1 limita el uso apropiado en la mayoría de los países en desarrollo.

### Efectos adversos de L1

El efecto adverso más serio de L1 consiste en la reducción de los glóbulos blancos, particularmente los neutrófilos, que juegan un papel importante en la defensa del organismo contra las infecciones.

Una reducción moderada en el nivel de los neutrófilos (500-1500/mm<sup>3</sup>) es conocida como neutropenia, mientras que una reducción severa (<500/mm<sup>3</sup>) se denomina agranulocitosis. De acuerdo a un número de estudios que evaluaron el uso de L1, la neutropenia es más común, mientras que la agranulocitosis ocurre en una cantidad de casos significativamente menor. Sin embargo, ambos pueden revertirse si los pacientes suspenden el uso de la Deferiprona. Es por lo tanto esencial, que cualquier paciente que recibe L1 controle el recuento total de glóbulos blancos y el porcentaje de sus diferentes

tipos (recuento diferencial), al menos cada 2-3 semanas. En caso de algún signo de infección, la evaluación de los pacientes debería ser más frecuente. Al primer signo de fiebre, dolor de garganta o cualquier otro indicio de infección, el paciente debería suspender inmediatamente el uso de Deferiprona, realizándose un recuento completo e indicándose un curso completo de antibióticos. En la mayoría de los casos, el recuento de glóbulos blancos se normaliza y puede reiniciarse el tratamiento con Deferiprona. Sin embargo, no es aconsejable iniciar el tratamiento con L1 hasta que el recuento total de glóbulos blancos sea igual o mayor a 3.000/mm<sup>3</sup>, el número total de neutrófilos igual o mayor de 1.000 mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas mayor o igual a 100.000 mm<sup>3</sup>. Dados los efectos adversos de la droga, deberían tomarse precauciones especiales antes de prescribir L1 a los pacientes con talasemia mayor infectados con hepatitis B y/o C que son candidatos al tratamiento con interferón.

### Otros efectos adversos de la Deferiprona

(i) Un cierto número de pacientes que reciben L1 experimentan dolor y tumefacción en las articulaciones – generalmente en las rodillas, los tobillos, los codos, las caderas, y la parte baja de la espalda, como así también rigidez y dificultad en el movimiento. Se ha informado de tumefacción en las articulaciones en pacientes con niveles altos de ferritina sérica y/o aquellos que reciben dosis altas de L1 (mayor de 75mg/kg/día). A pesar que la causa del desarrollo de este efecto adverso no se comprende claramente, se piensa que puede ser el resultado de la inflamación causada por la transferencia del hierro por L1 desde otros depósitos a las articulaciones. La reducción de la dosis o la suspensión de L1 pueden revertir este efecto. Puede manejarse el dolor articular con analgésicos, y si los analgésicos y/o la reducción de la dosis de L1 no logran mejorar estos síntomas, puede resultar necesario que el paciente suspenda el uso de este medicamento. Asimismo, si el dolor articular se acompaña de tumefacciones, se les sugiere a los pacientes suspender el uso de la droga. Luego puede reiniciarse el uso de L1, a una dosis más baja y bajo estricto control, ya que hay riesgo significativo de la reaparición del dolor y la tumefacción.

(ii) En algunos pacientes en tratamiento con L1 ocurren problemas gastrointestinales tales como náuseas, mareos, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Los síntomas generalmente son leves y no requieren tratamiento. Los medicamentos específicos (antiácidos, antieméticos) generalmente reducen los síntomas. Además, la ingesta de L1 con las comidas ayuda a reducir las náuseas.

(iii) En pacientes que reciben Deferiprona puede desarrollarse deficiencia de zinc, ya que la droga puede unirse a otros metales

además del hierro, incluido el zinc – una sustancia que el organismo requiere para un número de funciones, tales como el crecimiento y el desarrollo de la piel. En algunos pacientes se observa una reducción de los niveles de zinc, con mayor riesgo en pacientes con diabetes. En los pacientes en tratamiento con L1 se puede corregir el problema administrando suplementos de zinc. También puede resultar necesario verificar que los demás metales necesarios para el organismo cumplan con sus funciones regulares y no sean eliminados inadvertidamente por el tratamiento con L1. El objetivo del tratamiento quelante en la talasemia mayor consiste en eliminar sólo el exceso de hierro tóxico y dañino, dejando a los otros metales útiles en el cuerpo.

(iv) Hay un estudio multicéntrico que informa que la toxicidad hepática – aumento en los niveles de transaminasas (ALT) – generalmente fue transitoria y ocurrió más frecuentemente en pacientes con hepatitis C (3). Los niveles fluctuantes de transaminasas han obligado a un número pequeño de pacientes a suspender el uso de L1. Hay un trabajo que sugiere que la fibrosis hepática puede progresar más rápidamente en los pacientes que reciben L1 en comparación con aquellos que reciben DFO (4), a pesar de que las observaciones de otros estudios (no diseñados para este propósito) y una evaluación reciente de tres patólogos independientes de biopsias hepáticas seriadas de 56 pacientes de talasemia participantes en un estudio multicéntrico de Italia (5) no han logrado demostrar la progresión de la fibrosis. Sin embargo, deberían llevarse a cabo estudios prospectivos para resolver este tema.

Los efectos no deseados causados por el tratamiento con L1 determinaron su suspensión en 13-30% en varios estudios (7).

#### **Uso de Deferiprona (L1) en combinación con DFO**

Un ensayo clínico reciente (1b) ha sugerido que el uso de DFO en combinación con L1 puede aumentar la cantidad de hierro excretado del organismo, quizás porque cada droga remueve hierro de diferentes partes del cuerpo. El estudio tomó dos grupos de pacientes con niveles similares de ferritina, uno que recibía DFO y el otro L1. Se llevó a cabo la comparación de las resonancias de corazón de ambos grupos. Los hallazgos sugieren que L1 podría eliminar el hierro almacenado en el corazón de manera más eficiente que la DFO, mientras que la DFO podría ser más efectiva en eliminar más hierro del hígado.

Estos hallazgos han alentado a algunos investigadores a utilizar DFO y Deferiprona juntas con la esperanza de aumentar la efectividad de la quelación del hierro, y más particularmente en alcanzar una eliminación rápida y efectiva del hierro del corazón.

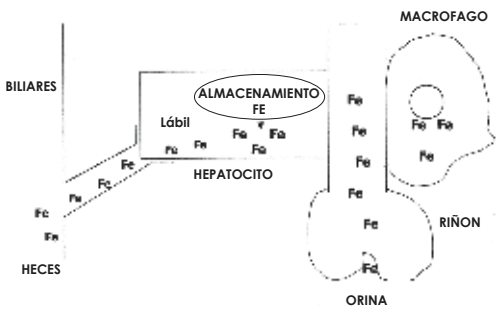


Los estudios de balance en un número pequeño de pacientes, calculando cuánto hierro ingresa al organismo a través de la comida (dieta) y de las transfusiones de sangre, cuánto hierro es eliminado en la orina y materia fecal, han demostrado que hay un aumento en la cantidad de hierro eliminado en los pacientes que reciben las dos drogas simultáneamente (2).

La explicación preliminar sobre cómo funciona L1 en combinación con la DFO, es que debido a su tamaño molecular relativamente pequeño, la Deferiprona viaja más rápidamente y entra en las células más fácilmente, alcanzando lugares que no pueden alcanzar las moléculas de DFO, más grandes y más lentas. La Deferiprona puede, por lo tanto,

unir (quelar) hierro desde el interior de estas células haciéndolo disponible para la DFO, que es un quelante de hierro más estable, para eliminarlo del organismo en la orina o en la materia fecal –un proceso conocido como el efecto de transporte "shuttle effect"- (4j). Sin embargo, la vía diferente por la que funcionan la Deferiprona y la DFO, y los sitios desde los cuales cada droga remueve hierro aún no son completamente conocidos.

4j "shuttle effect"



En años recientes, algunos centros médicos de Europa y de países en desarrollo vienen utilizando diversos protocolos sobre el uso de L1 y DFO, publicándose el resultado de alguno de los ensayos clínicos. Estos indican un aumento significativo en la eficacia de la quelación de hierro cuando las dos drogas se usan en conjunto, sin efectos adversos –al menos cuando se administran por un período de un año o más-. Este hallazgo ha alentado estudios de terapia combinada a largo plazo a fin de comparar cualquier toxicidad nueva o incrementada de cada droga con el uso aislado, y verificar cómo utilizar estas drogas en combinación de la mejor manera, ya sea de forma simultánea, secuencial o alternativa.

## Nueva droga oral para remover el exceso de hierro – Deferasirox

En los últimos años hay varios agentes quelantes en investigación, con particular énfasis en las drogas quelantes de hierro por vía oral. La única de estas que ha completado la etapa de ensayo clínico es ICL670 (4k), también conocida como Deferasirox (o bajo el nombre comercial Exjade) La compañía que la fabrica es la misma que produce Desferoxamina. Ya se ha establecido la seguridad, la eficacia y la dosis apropiada para humanos, después de completar los ensayos



clínicos, que tuvieron el programa más grande elaborado para una droga quelante, con la participación de más de mil pacientes y cinco años de experiencia hasta la aprobación oficial. El Deferasirox ha sido registrado en más de 70 países del mundo.

El Deferasirox está disponible sin restricciones en la prescripción según sus indicaciones aprobadas desde el primer cuatrimestre del año 2007. Hasta el momento se estima que cerca de 15 mil pacientes en el mundo están bajo tratamiento con Deferasirox.

El Deferasirox se indica para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro a:

- a. Pacientes politransfundidos con  $\beta$ -talasemia desde los dos años de vida, de acuerdo a la aprobación de la FDA y desde los seis años de vida de acuerdo a la aprobación de la EMEA;
- b. Pacientes que padecen otras anemias y pacientes con  $\beta$ -talasemia que no son transfundidos frecuentemente o cuando el tratamiento quelante con Desferoxamina está contraindicado o es considerado insuficiente.

La decisión de iniciar el tratamiento quelante con Deferasirox depende del buen criterio del médico tratante. Con dosis entre 20-30mg/Kg./día, Deferasirox elimina el hierro del hígado con la misma eficacia que la Desferoxamina cuando se usa a dosis entre 35-40mg/Kg./día. El uso de Deferasirox en combinación con cualquier otro agente quelante está por el momento contraindicado, ya que no hay ensayos que puedan dar información sobre la seguridad y la eficacia de tal combinación. Deferasirox puede dar al paciente una protección de 24hs con una dosis oral diaria única. Antes de iniciar el tratamiento quelante con Deferasirox deberían evaluarse la ferritina sérica, las funciones del riñón y el hígado, como así también la ocular y auditiva, controlándolas durante el tratamiento. Esto está de acuerdo con las guías para el uso de esta droga suministrada por la empresa que la produce.

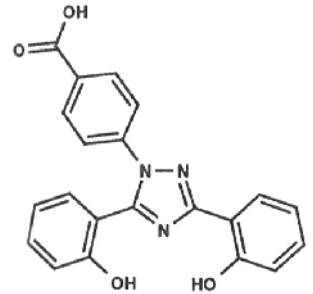
### Vías de administración

Deferasirox está disponible en forma de tableta, la cual se disuelve en agua o en jugo de manzana o naranja. Debe tomarse al menos 30 minutos antes de una comida, inmediatamente después de ser disuelta. No debe ser ingerida sin disolver ni en polvo. Se administra una dosis de entre 20 a 30mg/kg./día.

### ¿Cómo funciona el Deferasirox?

El Deferasirox es un quelante tridentado que se combina con el hierro en su forma férrica ( $Fe^{3+}$ ) y por ende son necesarias dos moléculas de esta sustancia para combinarse con un átomo de hierro.

4 k Molécula ICL670



El complejo que se crea entre la molécula de hierro y la de Deferasirox es eliminado casi exclusivamente por la materia fecal. La droga, que es lentamente metabolizada en el hígado, permanece en plasma durante muchas horas (vida media entre 9-11hs).

Por lo tanto, una dosis diaria puede resultar efectiva durante un período de 24hs.

### **Eficacia**

De acuerdo a los datos publicados, una dosis de 20mg/kg. estabiliza los niveles de ferritina sérica en cerca de 2.000µg/l, mientras que una dosis mayor de 30mg/Kg. puede reducir el nivel de ferritina hasta 1.000µg/l a lo largo de un año de administración continua. La biopsia hepática ha demostrado la eficacia de la droga en la eliminación del hierro del hígado, especialmente a dosis mayores (30mg/Kg.). Además, respecto de la capacidad de las drogas de eliminar hierro del corazón, se han llevado a cabo estudios utilizando células de cultivo, que han señalado que la droga tiene la capacidad de ingresar a las células cardíacas y eliminar el hierro. Sin embargo, hasta este momento, los ensayos clínicos no han confirmado completamente estos hallazgos. Es necesario efectuar más estudios, y más extensos, para aclarar este punto tan importante.

### **Efectos adversos**

Se pueden presentar síntomas estomacales y diarrea dentro de la primera semana de administración de la droga. Estos síntomas desaparecen pronto y rara vez el médico debe reducir la dosis. También se han informado fiebre transitoria y síntomas de resfrío.

Cerca del 10% de los pacientes presentan rash cutáneo pruriginoso, que puede ser generalizado o localizado en palmas y plantas. En la mayoría de los pacientes, este rash cutáneo aparece dentro de los quince días de administración, y generalmente desaparece sin necesidad de suspender ni reducir la dosis, excepto muy rara vez.

Además, en un porcentaje de pacientes se ha observado el aumento de la creatinina sérica. La creatinina es una proteína que está asociada a la función renal. En la mayoría de los casos el aumento observado es dosis dependiente. Sin embargo, en una cantidad muy pequeña de pacientes el nivel de creatinina excede el límite superior del rango normal. En la mayoría de los pacientes, el nivel de creatinina regresa al rango normal con la reducción de la dosis. Esto quiere decir que en la mayoría de los pacientes este hallazgo no debería crear ansiedad, pero sugiere la necesidad de un monitoreo más frecuente de la función renal (mensual). Por otra parte, no debería administrarse la droga a pacientes con insuficiencia renal establecida o en desarrollo.

Rara vez se observan alteraciones en las enzimas hepáticas (niveles elevados de transaminasas). Nuevamente, si hay una insuficiencia hepática preexistente, el médico tratante debería decidir si se puede indicar este agente quelante. Se recomienda el monitoreo mensual de las enzimas hepáticas.

En una pequeña cantidad de pacientes se han informado trastornos auditivos y visuales. Sin embargo, tal como con la Desferoxamina, se recomienda el control anual de ambas funciones.

### **Contraindicaciones**

El uso simultáneo de otras drogas con Deferasirox.

Las drogas tales como la Rifampicina, o Fenobarbitona, o Fenitoina pueden causar una reducción en la concentración de la droga en sangre, lo que reduce su efectividad. En caso de administrar cualquiera de estas drogas, debería hacerse bajo la supervisión del médico tratante.

La administración simultánea de Deferasirox y vitamina C no ha sido aún estudiada. Sin embargo, no se han informado efectos adversos con la ingesta diaria de 200mg de vitamina C. Más aún, debería evitarse la ingesta simultánea de antiácidos que contengan aluminio, tales como el hidróxido de aluminio (Maalox y Gaviscon), ya que esta combinación no ha sido estudiada. En caso de que el paciente requiera un antiácido, se recomienda que este sea ingerido horas después del Deferasirox.

### **Embarazo y uso concomitante de Deferasirox**

Debido a la falta de información se recomienda no administrar Deferasirox durante el embarazo, a menos que el médico tratante lo juzgue absolutamente vital y bajo estricto monitoreo.

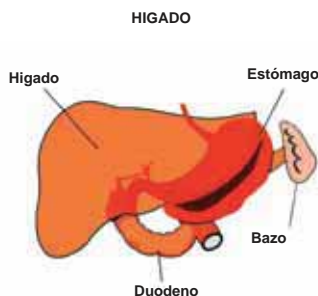
## Capítulo 5

### Problemas médicos asociados con la talasemia y su tratamiento

El tratamiento de la talasemia mayor ha mejorado dramáticamente durante las dos últimas décadas, llevando a un marcado aumento en la tasa de supervivencia y mejoras significativas en la calidad de vida de los pacientes –particularmente aquellos que viven en occidente-. De todas formas, los pacientes con talasemia mayor pueden sufrir un cierto número de problemas médicos, algunos de los cuales se deben a la enfermedad en sí misma, mientras que otros son el resultado de un tratamiento inapropiado o de mala calidad, incluyendo una terapéutica transfusional inapropiada, falta de seguridad en la sangre o un uso deficiente de DFO.

#### Hiperesplenismo

Muchos pacientes con talasemia mayor experimentan problemas con el bazo –un órgano suave, violáceo, del tamaño aproximado de un puño, ubicado del lado izquierdo justo abajo del diafragma, debajo de las costillas (ver 5a). Un bazo normal contiene 20-30ml de glóbulos rojos. De todas formas, en los pacientes que tienen una anemia persistente de moderada a severa como resultado de transfusiones inapropiadas, el bazo puede contener 1 litro (1.000ml) de sangre o más. Esto sucede porque el bazo produce glóbulos rojos extra en un proceso conocido como eritropoyesis extra medular –ej. síntesis de los glóbulos rojos fuera del lugar normal de producción, la médula ósea-, en un esfuerzo para que el organismo sobreviva la anemia.



El bazo lleva a cabo varias funciones importantes, incluyendo la de proteger al organismo de infecciones, filtrando la sangre para eliminar cualquier microbio, parásito o bacteria (ver 5b). El bazo también es responsable de retirar de la circulación a los glóbulos rojos al final de su ciclo de vida, rompiéndolos, liberando globina y hierro de su hemoglobina para ser reutilizados para fabricar nuevas células. En los pacientes con talasemia mayor, sin embargo, este proceso de reciclado no funciona correctamente; en su lugar el hierro se deposita en el bazo o se libera al torrente sanguíneo de donde se transfiere otra vez al bazo. Además, la mayoría de los glóbulos rojos que producen los pacientes con talasemia son de forma anormal y quedan atrapados en el bazo. Como resultado, el bazo se agranda más y más, casi siempre forzando al abdomen a agrandarse junto con él.

En un esfuerzo por enfrentarse con la demanda aumentada que tiene, el bazo casi siempre se transforma en hiperactivo –un síndrome conocido como hiperesplenismo-, y en el proceso también destruye a los glóbulos rojos normales que recibe el paciente de las transfusiones de sangre. Como resultado, el paciente requiere más sangre en cada transfusión, pero las transfusiones dejan de tener efecto sobre la anemia. Un bazo hiperactivo puede destruir también otros componentes de la sangre como los glóbulos blancos y los trombocitos.

El hiperesplenismo no se puede corregir. Por lo tanto, una vez confirmado que el bazo está trabajando de una forma que es dañina para el cuerpo, como describimos arriba, debe ser extirpado quirúrgicamente –un procedimiento conocido como esplenectomía-. Una esplenectomía no curará la talasemia –simplemente resuelve problemas específicos que son el resultado de un bazo agrandado-.

La decisión de extirpar el bazo debería tomarse luego de considerar cuidadosamente un cierto número de factores médicos, incluyendo los siguientes criterios más importantes:

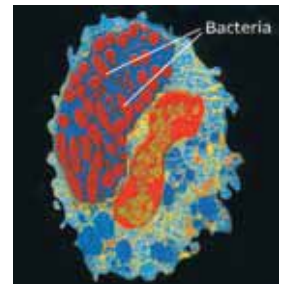
- (i) un bazo de mayor tamaño –usualmente de más de 6cm de largo-, que produce incomodidad
- (ii) un mayor requerimiento de sangre para transfundir a un paciente que no tiene ningún otro problema médico –es decir, cuando la cantidad de sangre requerida aumenta 15 veces o hacen falta más de 200-220ml/kg/año de concentrados de glóbulos rojos para mantener el promedio de los niveles de hemoglobina
- (iii) la edad del paciente, debería tener más de 5 años de edad. Como mencionamos previamente, el bazo juega un rol importante en la defensa del organismo contra las infecciones. Por lo tanto, extirpar el bazo aumenta el riesgo de infecciones serias. En niños menores de 5 años, este riesgo es particularmente alto ya que su sistema inmune aún no esta maduro.

La esplenectomía actualmente se considera un procedimiento quirúrgico relativamente sencillo y no conlleva los considerables riesgos vistos en el pasado. En un esfuerzo por preservar las funciones inmunes del organismo, también se han desarrollado otras técnicas tales como la esplenectomía parcial o la embolización.

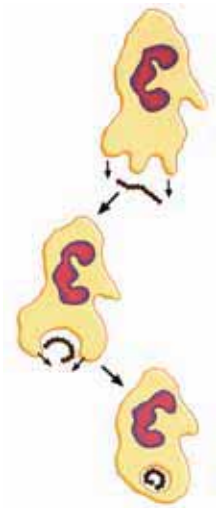
## Esplenectomía e infecciones

La preocupación principal después de una esplenectomía es el riesgo de desarrollar infecciones serias. Muchas bacterias plantean riesgos superiores a los normales para el paciente esplenectomizado, causando infecciones de serias a fatales. Estas bacterias incluyen más

5b fagocito lleno de bacterias



neutrófilo que detecta bacterias cerca



frecuentemente aquellas que causan infecciones por estreptococo y meningitides.

El riesgo en pacientes menores de 5 años es muy alto, y extremadamente alto en aquellos menores de 2 años. El paciente, después de una esplenectomía permanece de por vida con mayores riesgos, particularmente altos entre 1-4 años después de la cirugía.

Hay tres técnicas cuyo objetivo es prevenir o minimizar el riesgo de infección en pacientes esplenectomizados:

**(1) Inmunoprofilaxis.** Inmunización con las vacunas contra el estreptococo pneumoniae, el hemofilus influenza y el meningococo. Las vacunas normalmente se aplican 2 semanas antes de la cirugía y se repiten después de acuerdo a la recomendación médica.

**(2) Quimioprofilaxis.** Se administran antibióticos –normalmente penicilina oral-. Para niños menores de 2 años, 125mg, y para niños de 2 años y mayores, 250mg. Se puede utilizar antibióticos alternativos si el paciente no puede tomar penicilina. Sin embargo, el tiempo de uso varía mucho entre los casos. Por ejemplo, algunos médicos tratan a sus pacientes esplenectomizados con antibióticos de por vida y otros hasta los 18 años, mientras que otros lo prescriben por sólo 2 años después de la esplenectomía. En cualquier caso, los pacientes requerirán una evaluación periódica para asegurarse de que los riesgos se mantengan al mínimo.

**(3) Educación.** Es extremadamente importante la educación de padres y pacientes acerca de los riesgos de cualquier infección, así como estimularlos para que estén alertas a cualquier signo de posible infección, es decir, fiebre, malestar o dolor muscular. Asimismo, debe prevenirse a los padres y pacientes que estén planeando un viaje sobre las diferentes enfermedades infecciosas que pueden ser prevalentes en otras partes del mundo.

**(4) Atención al recuento de plaquetas elevado.** Después de una esplenectomía puede ocurrir un aumento en el recuento de plaquetas –ej. por arriba de 800.000/mm<sup>3</sup>-, manejable administrando 50-100mg de aspirina/día hasta que el recuento de plaquetas se normalice.

En conjunto, el mejor enfoque consiste en evitar desde el inicio los problemas del bazo, administrando sangre procesada apropiadamente y segura tan pronto se confirme el diagnóstico de talasemia mayor, manteniendo los niveles de Hb por sobre 9-10g/dl. De esta forma, el agrandamiento del bazo puede demorarse e incluso prevenirse, evitando la necesidad de una esplenectomía. Además, manteniendo el bazo alrededor de su tamaño normal ayuda a asegurarse la eficacia de las transfusiones de sangre.

## Complicaciones cardíacas y endocrinas

Los pacientes con talasemia mayor muchas veces experimentan problemas cardíacos, hepáticos y endocrinos, todos ellos usualmente asociados con sobrecarga de hierro. Sin embargo, a diferencia de las cardiopatías (ver abajo), los pacientes que reciben insuficientes transfusiones de sangre o no las reciben raramente desarrollan problemas hepáticos o endocrinos, en parte porque estas circunstancias ocurren en pacientes hiper-transfundidos con regímenes quelantes muy pobres, y en parte porque los pacientes transfundidos insuficientemente usualmente no vivirán el tiempo suficiente como para desarrollar estas patologías.

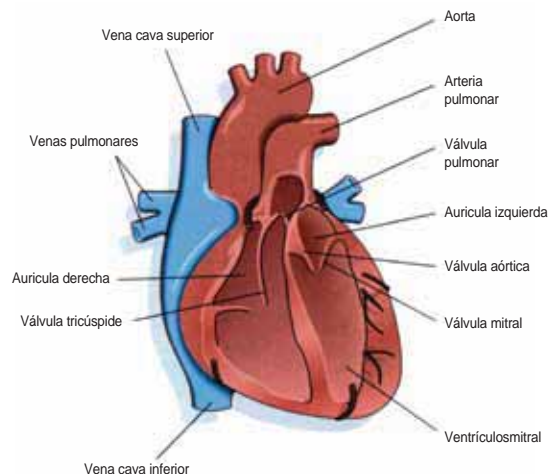
### Consecuencias del exceso de hierro

<b>Corazón</b>	Falla Biventricular Arritmia
<b>Pituitaria</b>	Hipogonadismo hipogonadotrófico Osteoporosis
<b>Glándula endocrina</b>	Diabetes Hipotiroidismo, hipoparatiroidismo
<b>Hígado</b>	Fibrosis Cirrosis, especialmente si hay hepatitis C activa

## Complicaciones Cardíacas

Las complicaciones cardíacas son muy comunes en pacientes que no se transfunden o tienen un esquema transfusional bajo. Estos pacientes experimentan anemia crónica, así como también depósitos graduales de hierro en el corazón –ambos casos tensionan al corazón y pueden causar su falla-. La mayoría de los pacientes que no se transfunden o con regímenes de baja transfusión no llegan a la segunda década de vida, siendo la enfermedad cardíaca la principal causa de muerte.

Los pacientes que están bien transfundidos pero que no reciben un tratamiento quelante de hierro eficaz, tanto por si no desean utilizar DFO como se recomienda en forma regular o porque no disponen fácilmente de DFO (o es muy





costoso), pueden experimentar problemas cardíacos como resultado de la sobrecarga de hierro. Como describimos previamente, las transfusiones de sangre introducen una significativa cantidad adicional de hierro en el cuerpo, el cual –a menos que sea eliminado–, se deposita en todos los órganos, incluyendo al corazón. El hierro extra depositado en el corazón gradualmente interfiere con su funcionamiento normal y reduce la resistencia a las infecciones u otras enfermedades. Eventualmente, el músculo cardíaco puede debilitarse, limitando su capacidad de bombear sangre por todo el cuerpo (**ver 5c**). Los pacientes bien transfundidos pero no adecuadamente quelados comúnmente fallecen por problemas cardíacos alrededor de los 20 años.

Ciertas partes del corazón pueden ser afectadas por la sobrecarga de hierro, tales como el pericardio, el miocardio, las válvulas o los tejidos de conducción. Cada una de estas partes tiene una función distinta que puede ser afectada por la sobrecarga de hierro produciendo diferentes síntomas, incluyendo perturbaciones del ritmo cardíaco (arritmia), perturbaciones en la relajación del músculo cardíaco (disfunción diastólica), perturbaciones en el bombeo (disfunción sistólica), acumulación de líquido en los tejidos (derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis, edema periférico) y otros signos de falla cardíaca.

De igual modo, sin embargo, la enfermedad cardíaca severa como resultado de la sobrecarga de hierro puede ocurrir sin presentar síntomas. Por lo tanto es importante para los pacientes someterse concienzudamente, a un chequeo regular con un cardiólogo desde los quince años cuando están libres de dolencias, a fin de identificar rápidamente cualquier síntoma, tal como palpitaciones, síncope (tales como desvanecimiento), disnea, dolor justo por encima del estómago, cansándose fácilmente durante los ejercicios o edema alrededor de los tobillos u otros lugares del cuerpo, que pueden ocurrir en cualquier momento. Una vez que se identifican estos síntomas, la enfermedad cardíaca puede estar avanzada. Sin embargo, aun cuando la función cardíaca haya sido afectada severamente, un tratamiento quelante intensivo puede restablecer la función cardíaca normal.

### Evaluando la función cardíaca

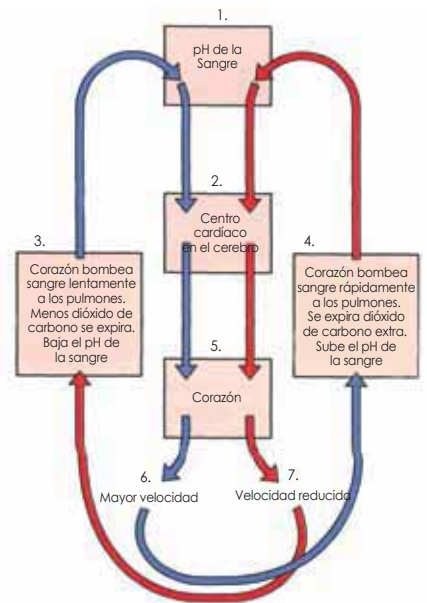
Los pacientes con talasemia deberían someterse a una evaluación cardíaca completa por lo menos una vez al año –posiblemente más si se identificaron problemas- Los siguientes estudios son elementos esenciales para un chequeo anual:

- examen físico e historia clínica (incluyendo la descripción de cualquier síntoma)



- radiografía de tórax. Aunque hoy en día los cardiólogos disponen de técnicas que dan más información, las radiografías continúan siendo una herramienta útil donde no se dispone de métodos más sofisticados, proveyendo información útil sobre el tamaño del corazón y los pulmones, así como también advirtiendo sobre cualquier masa eritropoyética que pueda estar formándose
- ECG (electrocardiograma) de esfuerzo, es un estudio que destacará cualquier tendencia a la arritmia o un deficiente funcionamiento de las cavidades (ventrículos) del corazón
- ECG de 24 horas. Esto supone adosarle al paciente un monitor especial (un Holter) durante 24 horas, permitiendo registrar cualquier anomalía del ritmo cardíaco que pueda haber sido pasada por alto por un ECG corto para su identificación
- Ecocardiograma. Esta es una herramienta muy útil, indicando el tamaño de las cavidades cardíacas y el funcionamiento de las partes del corazón
- Ventriculografía isotópica (MUGA). Este es un reconocimiento exhaustivo con radioisótopos que proveen información adicional sobre la función del corazón. El examen puede ser realizado mientras el paciente esta en descanso, aunque se logra un resultado más exacto mientras el paciente se ejercita

5c Un resumen del control homeostático del corazón.



Para prevenir o manejar la enfermedad cardíaca en pacientes con talasemia mayor, deberían hacerse un cierto número de mediciones:

- A los pacientes que no tienen complicaciones cardíacas se les debería proveer la sangre suficiente para mantener la hemoglobina cercana a los niveles recomendados -9,5-10g/dl-.
- Los pacientes con complicaciones cardíacas deberían recibir la cantidad suficiente de sangre para mantener la hemoglobina pre-transfusión en 10-11g/dl, para asegurar una buena oxigenación del músculo cardíaco. A fin de evitar sobrecargar al corazón, se recomienda que los pacientes reciban frecuentes transfusiones de concentrado de glóbulos rojos en poca cantidad. En los casos en que la enfermedad cardíaca está establecida, podría administrarse un diurético antes de cada transfusión, de acuerdo al criterio médico.
- Los pacientes con enfermedad cardíaca o alta sobrecarga de hierro deberían seguir un régimen intensivo de quelación de hierro, posiblemente incluyendo infusión continua de 24 horas de desferoxamina (subcutáneo o endovenoso utilizando un catéter pre implantado, indistintamente), usualmente con dosis de 50-60mg/kg/día. Este régimen de tratamiento debería prevenir cualquier daño en más al músculo cardíaco por exceso de hierro, así como protegerlo de los continuos ataques de los radicales libres.

- Estudios recientes también han indicado que utilizando desferoxamina y deferiprona juntas (terapia combinada) se puede reducir más rápidamente la sobrecarga de hierro cardíaca y así mejorar la función.

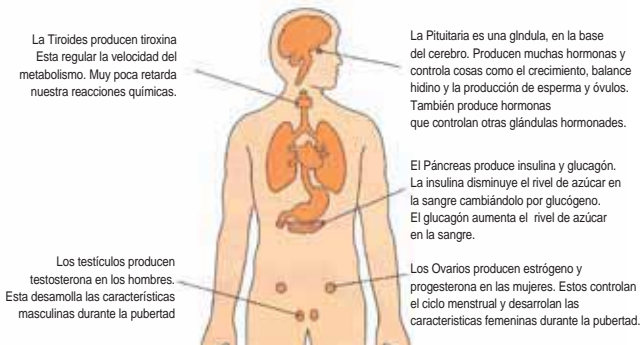
Ya ha quedado bien establecido que una quelación intensiva puede revertir hasta una enfermedad cardíaca severa en la talasemia. De todas formas, es mucho mejor utilizar el tratamiento quelante para prevenir que ocurra la enfermedad cardíaca completamente, en lugar de comenzar una vez establecida la cardiopatía. Evaluar la concentración de hierro en el tejido del corazón ha sido difícil. Sin embargo, las novedades recientes en el uso de RMN indican que la técnica puede ser un medio extremadamente prometedor para hacer mediciones directas del contenido de hierro en el corazón. Próximamente, el tratamiento de las complicaciones cardíacas en la talasemia mayor dependerá de tratamientos intensivos para eliminar el hierro acumulado en los tejidos, sumados a las drogas convencionales utilizadas para compensar la falla del músculo cardíaco, tales como:

- a) drogas que mejoren la función de bombeo del corazón. Principalmente este grupo de drogas es conocido como Enzimas Convertidoras de Angiotensina o inhibidores de la ACE.
  - b) Diuréticos que alivian la disnea en pacientes que tienen falla cardíaca congestiva.
  - c) Drogas que corrigen las irregularidades del ritmo cardíaco (agentes anti-arritmicos).
- Otras enfermedades tales como las complicaciones endocrinológicas de hipotiroidismo e hipoparatiroidismo o la deficiencia de vitamina C también pueden causar enfermedad al músculo cardíaco. De todas maneras, esta circunstancia es usualmente reversible tratando la causa de base –es decir, el problema endocrinológico o la falta de vitamina C-

## Complicaciones endocrinas

El sistema endocrino esta formado por muchas glándulas –pituitaria, tiroideas, paratiroides, suprarrenales y células beta pancreáticas, así como los testículos en los hombres y los ovarios en las mujeres. Estas glándulas son responsables de producir y secretar hormonas; también son vulnerables a los efectos tóxicos del exceso de hierro que se deposita en sus células, el cual interfiere en la producción de hormonas.

Las complicaciones del sistema endocrino, por lo tanto, un problema común en los pacientes con talasemia, incluso en aquellos que comenzaron su tratamiento quelante apropiadamente y a temprana edad. Entre los desórdenes endocrinológicos se incluyen, velocidad de crecimiento lenta y retraso puberal, diabetes, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, y en los adultos, falla de la función sexual.



## Crecimiento

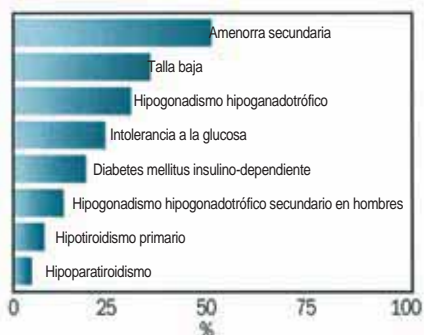
Alrededor del 30-50% de los pacientes con talasemia mayor está afectado por un retraso en el crecimiento, el cual puede deberse a distintos factores. Anemia crónica, hiperesplenismo, sobrecarga de hierro, toxicidad de la desferoxamina, hipotiroidismo, retraso puberal, hipogonadismo y enfermedad hepática crónica, todos los cuales afectan negativamente al crecimiento, así como las deficiencias de la hormona de crecimiento o la resistencia a su acción, predisposición genética, malnutrición, y estrés emocional.

Glándula endocrina	Hormona que produce	Lo que hace la hormona
Glándula tiroidea	Tiroxina	Controla velocidad de crecimiento y metabolismo
Glándula paratiroidea	Hormona paratiroidea	Controla el calcio en la sangre
Islotes de Langerhans	Insulina	Controla el azúcar en la sangre
Islotes de Langerhans	Glucagón	Controla el azúcar en la sangre
Suprarrenales	Aldosterona	Controla clorhidrido de sodio en sangre
Suprarrenales	Adrenalina	Prepara al cuerpo para el estrés
Testículos	Testosterona	Características secundarias masculinas
Ovarios	Estrógeno	Características secundarias femeninas
Ovarios	Progesterona	Prepara al útero para el feto
Glándula pituitaria	Hormonas tróficas	Controla glándulas de secreción interna
Glándula pituitaria	Prolactina	Producción de leche en glándulas mamarias
Glándula pituitaria	Hormona de crecimiento	Controla el crecimiento

En los países donde los pacientes no reciben el tratamiento adecuado, la anemia crónica y la malnutrición son las mayores causas en la falla de crecimiento, mientras que en los países donde los pacientes están bien transfundidos pero cumplen con el tratamiento quelante de manera apropiada, la sobrecarga de hierro continúa siendo la mayor causa del retraso en el crecimiento. Sin embargo, en pacientes bien transfundidos y bien quelados, las altas dosis de desferoxamina pueden causar toxicidad a nivel de los huesos, lo que en definitiva retrasa el crecimiento.

Los tratamientos eficaces para los desórdenes del crecimiento dependen de una evaluación exacta de las causas. Por lo tanto, el diagnóstico debe incluir un cuidadoso seguimiento clínico y pruebas de laboratorio periódicos a partir de la primera infancia hasta la adolescencia. La evaluación de la secreción de hormona de crecimiento y sus resultados fue contradictoria, limitando el uso terapéutico de la

5d (%) Incidencia de complicaciones endocrinas en talasemia mayor



De De Sanctis y col. 1995  
Multicentre study on endocrin complications in thalassaemia major Clin. Endocrinol 42:581-86

misma a aquellos pacientes con probada deficiencia de ésta que muestran una respuesta al tratamiento satisfactoria.

## Retraso puberal e hipogonadismo

<b>Hombres</b>	Desarrolla vello facial (barba)
	Profundiza la voz
	Ensanchamiento de hombros
	Desarrolla músculos
	Crecimiento de vello en axilas y posiblemente en el pecho
<b>Mujeres</b>	Crecimiento de vello púbico
	Crece los pechos
	Distribución desigual de grasa bajo la piel cambia las proporciones del cuerpo
	Crecimiento de vello en axilas
	Ensanchamiento de caderas
	Crecimiento de vello púbico

Al inicio de la pubertad, el hipotálamo –la parte del cerebro cercana a la glándula pituitaria-, comienza a secretar una hormona llamada hormona de liberación de gonadotropina (GnRH), la cual estimula a la glándula pituitaria para que fabrique y secrete gonadotropinas: la hormona de folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Estas son las hormonas que actúan sobre las glándulas sexuales –los testículos en los hombres y los ovarios en las mujeres, para que crezcan y comiencen a fabricar y secretar hormonas sexuales-, testosterona en los varones y estradiol y progesterona en las mujeres. Estas hormonas sexuales son transportadas por el organismo, controlando el desarrollo de los órganos sexuales masculinos y femeninos y la capacidad de reproducción. La glándula pituitaria, donde se producen la FSH y la LH, es particularmente sensible a los dañinos efectos tóxicos del hierro libre, reduciendo su capacidad para producir estas hormonas.

El retraso puberal y el hipogonadismo son las complicaciones endocrínicas relacionadas con el hierro informadas como más comunes en la mayoría de los estudios realizados en diversos países.

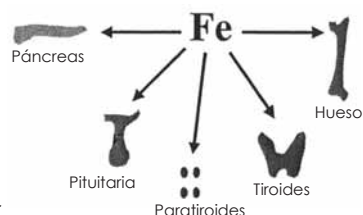
El retraso puberal se define como la ausencia completa de desarrollo sexual: crecimiento de los senos en las niñas cerca de los 13 años de edad y aumento en el tamaño de los testículos en los niños cerca de los 14 años de edad. Si no se observan signos puberales cerca de los 16 años, se diagnostica al paciente como que tiene hipogonadismo –en los niños, los testículos y el pene se mantienen de tamaño pequeño, mientras que en las niñas, los senos no se han desarrollado y el inicio del ciclo menstrual no ocurre (amenorrea primaria). Este trastorno muchas veces causa estrés psicológico.

El tratamiento eficaz para el retraso puberal depende de la evaluación exacta de la causa. El exceso de hierro en el organismo puede interferir con cualquiera de los estadios del desarrollo sexual descrito arriba, afectando a las personas de distinta forma. Por consiguiente, es necesario que se realice un cuidadoso diagnóstico de cada caso basado en exámenes clínicos detallados. Un apropiado tratamiento quelante de hierro juega un rol vital para mejorar estas complicaciones. Además, se prescriben esteroides sexuales (testosterona en los varones y estrógenos en las mujeres) para promover un crecimiento lineal y el desarrollo sexual característico, y para aumentar el tamaño de los órganos sexuales.

El sistema endocrino se mantiene vulnerable a los efectos del exceso de hierro aunque el paciente experimente una pubertad normal, ya que el hierro que se acumula en el cuerpo más tarde aún puede causar daño a la pituitaria o a las glándulas sexuales. En estos casos, puede detenerse el ciclo menstrual de las mujeres (amenorrea secundaria) mientras que los hombres pueden experimentar impotencia secundaria, disminuida producción de semen e infertilidad.

## Hipotiroidismo

La glándula tiroidea está ubicada en el cuello y juega un rol importante en asegurar el desarrollo del cerebro en los primeros años de vida, y más tarde en el crecimiento y desarrollo global. La tiroxina, la hormona producida y liberada por la glándula tiroidea, contribuye con el nivel de energía global y con el metabolismo de la persona. De todas maneras, cuando el hierro se deposita en esta glándula se reduce su posibilidad de fabricar esta hormona, resultando en una patología conocida como hipotiroidismo primario.



Los pacientes que sufren de hipotiroidismo primario pueden sentir frío y somnolencia extremada y mayormente muestran lentitud mental y física con aumento de peso. El daño severo a la tiroidea causado por los depósitos de hierro también puede afectar al corazón.

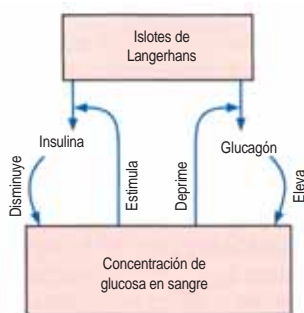
Sin embargo, esta patología no siempre está acompañada de síntomas clínicos y por lo tanto estará mejor diagnosticada por los análisis clínicos habituales (TSH, T3 y T4), los cuales se realizan anualmente a partir de los 10 años de edad. Cuando los análisis clínicos confirman la presencia del hipotiroidismo (TSH elevado con T4 libre normal o disminuido) como terapéutica se administra tiroxina –ya sea que el paciente haya desarrollado síntomas clínicos o no-

## Hipoparatiroidismo

Hay cuatro glándulas paratiroides, las cuales están unidas a la glándula tiroidea. La función principal de estas glándulas consiste en controlar el nivel de calcio en el organismo a través de la paratormona, la hormona que producen y secretan. La sobrecarga de hierro y/o la anemia afectan la función de las paratiroides, resultando en hipoparatiroidismo. Esto causa que baje el nivel de calcio en el cuerpo –una patología a la que nos referimos como hipocalcemia-, la cual a su tiempo afecta a los niveles de otro elemento químico esencial, el fósforo.

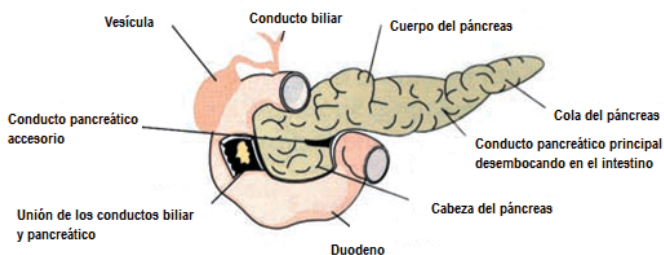
Los niveles de calcio y fósforo están relacionados con un cierto número de síntomas clínicos. Los bajos niveles de calcio pueden causar sensación de hormigueo y pinchazos en brazos y piernas, a veces llevando a calambres y espasmos musculares. La aparición de ataques generalizados y cardiopatías pueden ser una manifestación tardía. Una investigación de laboratorio de los niveles de calcio, fósforo y paratormona séricos puede ayudar a arribar al diagnóstico. La administración terapéutica de calcio y vitamina D corrige la anomalía metabólica. En los casos raros de espasmos serios con hipocalcemia significativa, el calcio puede administrarse por vía intravenosa.

## Diabetes mellitus



Es una complicación común ligada a la sobrecarga de hierro crónica, la enfermedad hepática crónica, las infecciones virales y los factores genéticos; es un desorden en el balance de la glucosa, que finalmente resulta en el desarrollo de diabetes. La diabetes mellitus se define como la presencia de hiperglucemia (azúcar en sangre en ayunas  $>126\text{mg/dl}$  o azúcar en sangre aleatoria  $>200\text{mg/dl}$ ), mientras que la intolerancia a la glucosa se define como la incapacidad de la célula beta pancreática de secretar la cantidad apropiada de insulina en respuesta a la administración de glucosa. Cerca de la mitad de todos los pacientes que padecen de talasemia mayor sufre de intolerancia a la glucosa, mientras que el 10-30% desarrolla diabetes mellitas en algún momento de su vida. Los antecedentes familiares de diabetes, particularmente con parientes en primer grado -usualmente padre o madre-, indican un mayor riesgo de desarrollar diabetes.

La diabetes ocurre cuando se interrumpe el metabolismo de la glucosa del cuerpo, por lo que la glucosa no puede penetrar en las células para proveerlas de la energía que requieren para funcionar. El órgano responsable del metabolismo de la glucosa es el páncreas, el cual está ubicado cerca del estómago y a través de las células beta produce insulina, la hormona utilizada para metabolizar el azúcar.



El hierro puede dañar estas células beta especiales, y por lo tanto se reduce la capacidad del organismo de utilizar el azúcar, que se acumula en la sangre.

Los pacientes con una forma más leve de diabetes -a la que nos referimos como intolerancia a la glucosa-, no muestran síntomas clínicos y la patología sólo puede diagnosticarse mediante análisis clínicos.



Las investigaciones han demostrado que los pacientes con talasemia entran en la etapa de intolerancia a la glucosa antes de desarrollar diabetes, durante la cual la producción de insulina en realidad aumenta como respuesta a su menor efectividad de acción. Esta etapa, llamada resistencia a la insulina, requiere de un cuidadoso monitoreo, con el paciente sujeto a una dieta apropiada y disminución de peso cuando es necesario, así como también una quelación más intensiva.

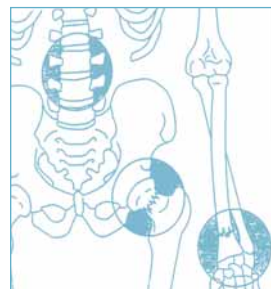
La intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus se diagnostican por medio de análisis clínicos de los niveles de glucosa en sangre en varias etapas antes y después de comer. Por ejemplo, un nivel de glucosa en sangre igual o por encima de 7mmol/l (o 126mg/dl) por la mañana, antes de consumir alimentos o beber, es diagnóstico de diabetes. Un nivel de glucosa por encima de 11 mmol/l (200mg/dl) dos horas después de la administración de glucosa también es diagnóstico de diabetes. Un nivel de glucosa en sangre de 8-11 mmol/l (140-200mg/dl) dos horas después de haber ingerido 75mg de glucosa, es decir, la prueba de intolerancia oral a la glucosa, indica intolerancia a la glucosa. La prueba de intolerancia a la glucosa se realiza anualmente en todos los pacientes a partir de los 10 años de edad.

En el caso de diabetes mellitus, la forma más severa de la enfermedad, la producción de insulina esta seriamente afectada y los pacientes requieren de inyecciones subcutáneas diarias de insulina para normalizar los niveles de azúcar en sangre. La diabetes es una enfermedad tratable. Sin embargo, su tratamiento conlleva una carga adicional. Por lo tanto es indispensable la ayuda del médico, la familia y los amigos. Los pacientes diabéticos deben medir sus niveles de azúcar en sangre tres o cuatro veces al día en su casa, utilizando un glucómetro. El resultado de este monitoreo en su casa ayuda al médico a ajustar la dosis de insulina de acuerdo a las necesidades del paciente. Se llevan a cabo otros estudios y análisis clínicos para evaluar el grado de las complicaciones acarreadas por la diabetes –estudio de la función renal y fondo de ojos- los órganos más comúnmente dañados por la diabetes. Los pacientes con talasemia deberían ser estimulados para cumplir en forma regular con el tratamiento quelante con desferoxamina, ya que el uso apropiado de la droga reduce considerablemente el riesgo de desarrollar diabetes.

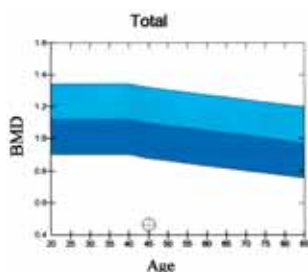
## Osteoporosis

Los huesos finos y frágiles son un problema común en los pacientes con talasemia, como resultado de varios factores: anemia, médula ósea hiperactiva, bajo nivel de calcio en la dieta, mayores niveles de hierro en los huesos, malnutrición, retraso puberal, los cuales, junto con los factores genéticos pueden contribuir al desarrollo de osteoporosis (5e).

5e sitios típicos de fracturas por osteoporosis



**5f** Ejemplo del resultado de una densitometría en un paciente con osteoporosis (z score -5,9)



**DXA Results Summary:**

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	PR (%)	Z-Score	AM (%)
L3	13.78	5.93	0.430	-6.1	39	-5.9	40
L4	14.83	7.30	0.492	-5.9	43	-5.7	44
<b>Total</b>	<b>28.61</b>	<b>13.23</b>	<b>0.463</b>	<b>-6.0</b>	<b>41</b>	<b>-5.8</b>	<b>42</b>

Total BMD CV 1.0%

WHO Classification: Osteoporosis

Fracture Risk: High

Los pacientes con enfermedad ósea casi siempre tienen una actividad física disminuida y deformaciones severas en brazos y piernas, y sufren de serias fracturas.

La enfermedad ósea generalmente es diagnosticada midiendo la densidad ósea en el área de la columna vertebral y la cadera, utilizando DEXA, y si esta indicado, por otros estudios de laboratorio. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la presencia de osteopenia cuando la densidad ósea se ve reducida a un valor de -1 a -2,5 por debajo de lo normal, describiendo a la osteoporosis cuando hay una masa ósea por debajo de -2,5 (5f).

El tratamiento de la enfermedad ósea se focaliza primeramente en la prevención, por medio de transfusiones de sangre regulares, buena quelación, tratamiento de las endocrinopatías y ejercicios regulares. Con el objeto de prevenir el inicio de la osteoporosis, a los pacientes que han desarrollado osteopenia se les aconseja no fumar, seguir una dieta rica en calcio y tomar un suplemento de vitamina D, así como hacer ejercicio regularmente. Además, los pacientes diagnosticados con hipogonadismo deberían recibir hormona sexual para prevenir el desarrollo de la osteoporosis. Una vez que la osteoporosis se ha desarrollado, provee cierto beneficio la administración de algunos medicamentos tales como los bifosfonatos (Pamidronato, Alendronato).

## Fertilidad y reproducción

Las mujeres con talasemia pueden llevar su embarazo a término sin peligro. Sin embargo, la decisión de concebir debería ser cuidadosamente considerada con un asesoramiento previo al embarazo junto con el hematólogo y un especialista en medicina reproductiva.

Las mujeres que expresan el deseo de procrear deberían llevar a cabo una evaluación completa de su estado clínico y psicológico.

Las pacientes con talasemia que tienen un ciclo menstrual normal pueden concebir espontáneamente. Sin embargo, aquellas que sufren de amenorrea primaria o secundaria necesitarán tratamiento hormonal para poder estimular la producción de óvulos y la inducción a la ovulación. Los pacientes (hombres) con talasemia que sufren de azoospermia casi siempre responden a terapéuticas hormonales, administradas en el curso de un año.



Una vez que se confirma que la paciente está embarazada, se debería tomar un cierto número de medidas:

1. El uso de la desferoxamina debe suspenderse una vez diagnosticado el embarazo, ya que el efecto de la droga sobre el embrión no está claro. Sin embargo, en las pruebas con animales, ha sido asociado con un daño severo al embrión. Si la paciente embarazada tiene una sobrecarga de hierro extremada o desarrolla problemas cardíacos severos, en las últimas etapas del embarazo se han utilizado bajas dosis de -20-30mg/kg/día-.

2. Las mujeres embarazadas son transfundidas con más frecuencia con volúmenes bajos para mantener niveles de Hb satisfactorios (10-15g/dl).

3. Debería realizarse un monitoreo estrecho de la función cardíaca.

Las investigaciones han mostrado que las mujeres que comienzan su embarazo con menores niveles de ferritina tienen una mejor función cardíaca que aquellas con niveles más altos.

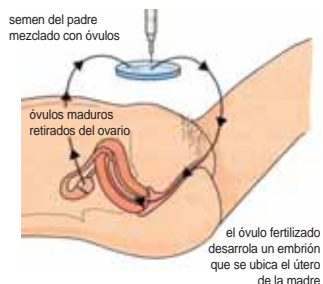
4. Debería realizarse un monitoreo de la paciente para verificar la aparición de diabetes mellitus u otras endocrinopatías.



En años recientes muchos pacientes con talasemia que han recibido un tratamiento apropiado para problemas de fertilidad, han podido tener hijos sanos. En las parejas donde ambos tienen talasemia mayor, y desean tener hijos sanos, en el procedimiento de fertilización se utilizan el espermatozoides o el óvulo de un donante sano. La fertilización se lleva a cabo en el laboratorio, fuera del cuerpo, y los óvulos fertilizados se introducen luego en la matriz de la mujer. El tratamiento y el seguimiento de estas pacientes requieren de un equipo médico multidisciplinario, que incluya hematólogo, pediatra, cardiólogo, endocrinólogo y ginecólogo.

En conclusión, la reproducción en pacientes con talasemia mayor e intermedia es actualmente una realidad. En Chipre, por ejemplo, entre 62 mujeres (50 con talasemia mayor y 12 con intermedia), con una edad promedio de 25 años, se lograron 90 embarazos.

- 14 de ellos por medio de fertilización asistida, ovulación inducida, fertilización in vitro e inseminación
- Nacieron 87 bebés sanos: 67 en término, 12 pre-término (incluyendo 4 embarazos de mellizos y 1 de trillizos). Hubo 4 abortos espontáneos y 2 casos de nacidos muertos. No se notaron complicaciones severas en el parto y en 9 pacientes se vieron complicaciones cardíacas temporales.



## Capítulo 6

### Infecciones en la talasemia

Los pacientes con talasemia tienen mayor riesgo de infecciones con motivo de:

- Anemia
- Esplenectomía
- Sobrecarga de hierro
- Transfusiones de sangre y
- Uso de la desferoxamina

#### Anemia

Cuando los pacientes reciben transfusiones de sangre insuficientes o directamente no se transfunden, la anemia es la causa más importante de infecciones serias tales como la neumonía. Aunque este problema rara vez se presenta en occidente, donde se dispone fácilmente de la sangre adecuada; en algunos países en desarrollo continúa habiendo infecciones, ya que las transfusiones de sangre normalmente son insuficientes.

#### Esplenectomía

Los pacientes que no comenzaron la terapéutica transfusional lo suficientemente temprano o a los cuales les han extirpado el bazo enfrentan un riesgo significativo de desarrollar infecciones severas causadas por bacterias encapsuladas, tales como estreptococo pneumoniae, haemophilus influenza y neisseria meningitidis. Otras bacterias, virus y parásitos pueden causar infecciones serias a los pacientes que no tienen el bazo. Esto se debe a que el bazo, como mencionamos anteriormente, tiene la función de proteger al organismo contra ciertas infecciones.

#### Sobrecarga de hierro

Los pacientes bien transfundidos pero inadecuadamente quelados –tanto porque tienen dificultades para conseguir la desferoxamina o tienen un bajo nivel de adherencia al tratamiento-, también pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar infecciones severas. Esto se debe a que los agentes infecciosos prosperan con el hierro: cuanto más alto es el nivel de hierro en el cuerpo, más rápidamente pueden crecer y multiplicarse, causando infecciones muy graves.

La infección mejor documentada está causada por una bacteria llamada Yersinia enterocolitica –un agente infeccioso peculiar que,

a diferencia de otras bacterias, no tiene un mecanismo propio para acumular y utilizar al hierro desde su propio ambiente-. En personas sanas, estas bacterias son inofensivas y de poca importancia clínica. Sin embargo, en la talasemia mayor, donde hay exceso de hierro tanto libre como unido a la molécula de desferoxamina, la *Yersinia* crece y se multiplica rápidamente, causando severas infecciones que amenazan la vida.

Aunque se ha investigado más el rol que juega el hierro en las infecciones bacterianas, también hubo considerables investigaciones sobre el rol que desempeña el hierro en las infecciones virales (tales como la hepatitis y el SIDA), examinando cómo el hierro puede afectar la progresión de estas infecciones y su respuesta al tratamiento con las drogas recomendadas. Los resultados de estas investigaciones indican que en la talasemia mayor, la sobrecarga de hierro puede estar relacionada con un pronóstico más grave para la hepatitis crónica viral B y C y una respuesta más pobre al tratamiento de estos virus. La eficacia del tratamiento quelante por lo tanto parece jugar un papel importante en el pronóstico de la hepatitis crónica viral en estos pacientes.

También quedó demostrado que la infección por VIH en los pacientes con talasemia mayor es más severa cuando su régimen quelante contiene menos de 40mg/kg/día de desferoxamina, o cuando los niveles de ferritina sérica están por sobre 1.935 µg/l.

Resumiendo, el hierro puede jugar un rol muy importante incrementando la severidad de las infecciones en la talasemia mayor, porque el hierro puede:

- (i) servir de nutriente para los agentes patógenos
- (ii) servir de nutriente para las proteínas llamadas enzimas que ayudan a la multiplicación de los organismos infecciosos
- (iii) eliminar sustancias importantes llamadas antioxidantes, que protegen a las células del organismo contra las inflamaciones
- (iv) dañar cierto tipo de células que juegan un rol importante en las defensas del cuerpo contra las infecciones.

## Infecciones asociadas a transfusión

Desde hace largo tiempo que la sangre es reconocida como la mayor fuente de agentes infecciosos que pueden ser transmitidos a los pacientes por transfusión. Por lo tanto, aunque la sangre puede salvar vidas, también puede causar diversas reacciones indeseables, incluidas severas infecciones que hacen peligrar la vida.



Muchos tipos de microorganismos pueden sobrevivir bastante tiempo en la sangre, infectando a los pacientes cuando la sangre es transfundida. Entre ellos están la hepatitis B y C y el VIH 1 y 2, siendo todos ellos significativos patógenos clínicos que pueden causar serias infecciones crónicas. En Europa y Estados Unidos, los servicios de medicina transfusional mejorados, los programas de vacunación, el screening del donante de sangre y la alta calidad de los servicios de salud pública en general han hecho que rara vez se produzca la transmisión de estos agentes patógenos: en estos países las infecciones por VHB, VHC y HIV se han reducido casi a cero. De todas maneras, en muchos países en desarrollo, sigue habiendo infecciones por transfusión, dada la deficiente calidad de los servicios de medicina transfusional, los fragmentados servicios de salud, los recursos limitados y el desafío de encontrarse con otras prioridades de salud. Como resultado, en muchos países en desarrollo los pacientes con talasemia mayor todavía siguen siendo infectados en las transfusiones. Las infecciones por hepatitis B y/o C son de particular importancia clínica para estos pacientes, ya que pueden agravar mucho más la enfermedad hepática relacionada con la sobrecarga de hierro, común en estos pacientes como resultado de la enfermedad en sí misma o por un tratamiento quelante inadecuado. La enfermedad hepática es una causa común de morbilidad y mortalidad principalmente entre los pacientes mayores con talasemia en los países industrializados, y de pacientes de cualquier edad en los países en desarrollo.

## Infección por virus de hepatitis B (VHB)

La infección por hepatitis B crónica (HBC) continúa siendo un serio problema de salud pública en muchos países en desarrollo, a pesar de que desde hace tiempo hay acceso a vacunas tanto seguras como eficaces, y a una alta calidad comercial comprobada en el screening a los donantes de sangre.

### Transmisión

El virus de la hepatitis B se transmite de diversas formas, además de mediante las transfusiones de sangre: incluidos el contacto sexual o la transmisión desde una mujer embarazada a su hijo –durante el embarazo, el parto o la lactancia-. Sin embargo, los pacientes con talasemia mayor son los más frecuentemente infectados a través de las transfusiones.

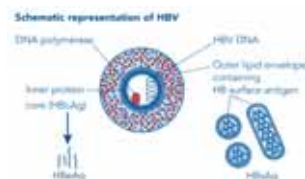
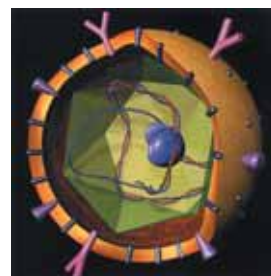
La transmisión de VHB puede prevenirse implementando políticas apropiadas para:

- (i) la selección y los análisis del donante de sangre
- (ii) la vacunación contra VHB y los programas de esterilización
- (iii) la prevención de la transmisión "vertical", ej. la transmisión de la madre infectada al recién nacido

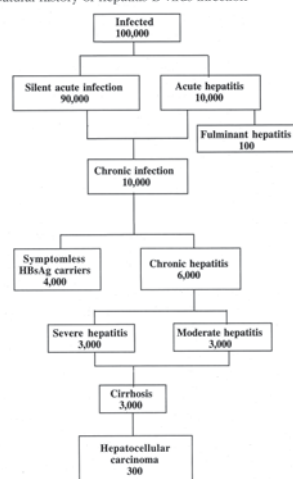
## Historia natural del VHB

Alrededor del 5-10% de los pacientes infectados con VHB estarán infectados de por vida –se convertirán en portadores crónicos-, con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática. En el caso de los lactantes, el 90% de los nacidos de madres infectadas serán portadores del virus de la hepatitis de por vida si no se toman medidas preventivas. Alrededor del 25-30% de aquellos infectados crónicos con hepatitis B desarrolla enfermedad hepática progresiva. El porcentaje de pacientes con talasemia mayor infectados con hepatitis B varía de un país a otro, dependiendo de la implementación de medidas preventivas, tales como la vacunación contra VHB, la selección del donante y el screening, y muy importante, la prevalencia de VHB local.

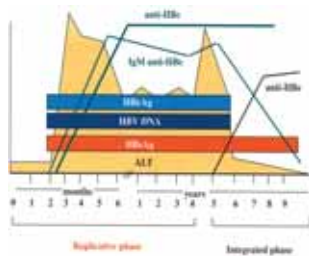
De acuerdo con los datos publicados, entre el 2-35% de los pacientes con talasemia mayor del mundo son portadores de Hepatitis B y entre el 20-90% tienen evidencias de laboratorio de haber sido infectados con el virus en algún momento de sus vidas. En el mundo desarrollado, la mayoría de los pacientes portadores de hepatitis B son mayores, infectados antes del establecimiento y las mejoras en la vacunación y las políticas de análisis de sangre. En el mundo en desarrollo, sin embargo los pacientes de todos los grupos etarios continúan siendo infectados con el virus.



Natural history of hepatitis B virus infection



## 6a perfil serológico de la infección crónica con VHB



En cuanto se confirma el diagnóstico de talasemia mayor y antes de comenzar con las transfusiones de sangre, el paciente debería ser estudiado para establecer si tiene o no VHB –es decir, tanto si es un portador crónico como si fue infectado con hepatitis B anteriormente-. Si el paciente no presenta la patología, debería ser vacunado contra el virus independientemente de la edad. A todos los pacientes con talasemia mayor se les realizan análisis anuales del VHB, que incluyen antígenos de superficie (HbsAg), anticuerpos para el VHB (anti-HBs), antígeno e (eAg), anticuerpos para eAg (anti-HBe) y anticuerpos al core (anti-HBc). Puede ser necesario estudiar más frecuentemente a los portadores de hepatitis B crónica (ver 6a) con el objeto de poder evaluar apropiadamente el momento para iniciar el tratamiento. La sobrecarga de hierro en los pacientes infectados con hepatitis B crónica es un factor adicional que puede contribuir significativamente al daño hepático, y es muy importante llevar a cabo un tratamiento quelante de hierro eficaz.

## Tratamiento de la Infección crónica del VHB

El tratamiento de la hepatitis B crónica apunta a reducir y mantener la supresión de VHB y prevenir las consecuencias de la infección. El tratamiento de la infección por VHB ha mejorado significativamente en años recientes. Entre las drogas y antivirales utilizados comúnmente se incluye el tratamiento clásico con interferón alfa recombinante, cuyo uso está largamente establecido. Se ha demostrado que el interferón alfa, una sustancia capaz de modular al sistema inmune induce niveles indetectables del virus en un 25-40% de los pacientes con hepatitis crónica activa. Un antiviral recientemente desarrollado es Lamiduvina. La Lamiduvina (epivir™ – VHB, 3TC), usada sola o en combinación con interferón, ha mejorado dramáticamente el tratamiento de HVB crónica, aunque en cierta proporción de pacientes el desarrollo de resistencia -14-32% en el primer año y el 67% después de cuatro años-, se considera la mayor desventaja. Una nueva droga disponible comercialmente para el tratamiento de CHB es la droga oral Adefovir, que ha probado ser tan efectiva para suprimir el virus como la Lamiduvina, y a vencer el problema de la resistencia. Otras drogas prometedoras son (i) la nueva forma de interferón desarrollada para tener mayor eficiencia llamada interferón pegilado, y (ii) entecavir, y ambas todavía continúan en investigación para el tratamiento de la infección por VHB.

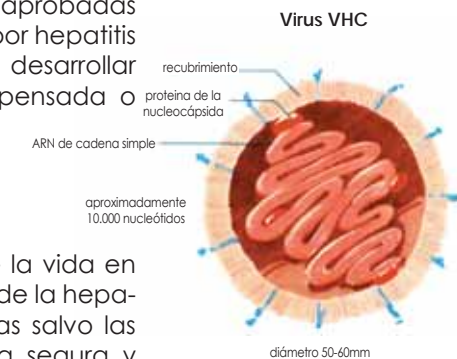
Es el médico tratante quien debe tomar la decisión de cuándo tratar la enfermedad y la elección de la droga o la combinación de drogas a utilizar, en estrecha colaboración con un hepatólogo –especialista en el tratamiento de enfermedades hepáticas-. En conjunto, de todas



todas maneras, donde los recursos y la accesibilidad lo permiten, el uso de estas drogas de acuerdo a guías internacionales aprobadas ha mejorado tremendamente el manejo de la infección por hepatitis crónica y ha reducido significativamente el riesgo de desarrollar enfermedad hepática severa, incluida la cirrosis (compensada o descompensada) y el carcinoma hepatocelular.

## Hepatitis C (VHC)

La hepatitis C lleva a infecciones crónicas a lo largo de la vida en más del 80% de los infectados. Sin embargo, a diferencia de la hepatitis B, la HVC no es fácilmente transmisible por otras vías salvo las transfusiones de sangre. Todavía no existe una vacuna segura y eficaz contra VHC, aunque hay pruebas de laboratorio que pueden detectar certeramente el virus en la sangre. Por lo tanto, la única forma eficaz de prevenir la transmisión de VHC – y reducir la proporción de infecciones-, es la de asegurarse que la sangre del donante esté correctamente estudiada. Al contrario de otros virus, VHC tiene un largo período de incubación –esto significa que el virus puede ser infeccioso durante largo tiempo una vez en la sangre-, en una forma que no puede detectarse durante un tiempo por medio de las pruebas más comunes (anticuerpos) utilizadas en la mayoría de los bancos de sangre. Durante ese período, si se utiliza dicha sangre para transfundir, se infecta al paciente. Las pruebas de VHC han recibido una considerable atención en un esfuerzo por reducir este período de latencia (también llamado “período de ventana” o “período inmunosilente”), en la medida de lo posible y así disminuir a un mínimo la transmisión de VHC a través de la sangre.

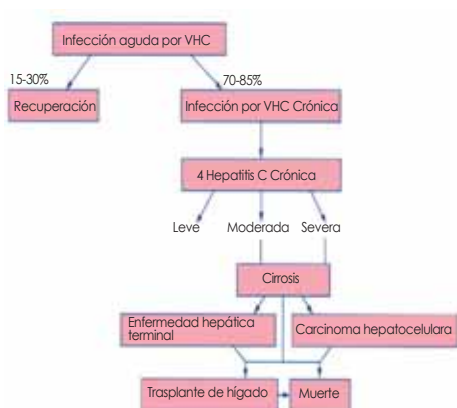


Utility of diagnostic tests (adapted from Gretch, 1997)

Method	Screen	Confirmation	Assessing response to therapy	Predicting treatment response and length of therapy
ALT	X		X	
Enzyme immunoassay	X			
Recombinant immunoblot assay		X		
HCV RNA qualitative assay		X	X	
HCV RNA quantitative assay			X	X
Genotype				X

## Historia natural de la hepatitis C (VHC)

Alrededor del 20% de los portadores crónicos de VHC desarrollaran una leve enfermedad hepática (fibrosis), el 20% de estos puede desarrollar enfermedades hepáticas más severas tales como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. La cirrosis se desarrolla dentro de los 10 años en alrededor del 10-20% de los pacientes con hepatitis C crónica severa (HCC). La infección por hepatitis C es la causa más común de trasplante de hígado.

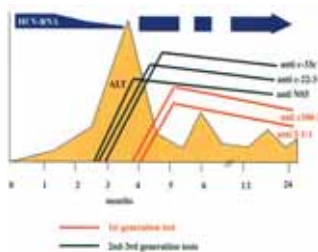


Hay seis tipos principales (genotipos) de hepatitis C (ver 6c), cada uno con distinta distribución geográfica e importancia clínica. Entre el

6c distribución geográfica global de genotipos de VHC (Zein, 2000)



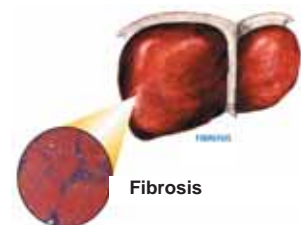
6d



10-80% de los pacientes con talasemia mayor del mundo se infectan con el virus y VHC es una de las principales causas de enfermedades hepáticas severas en estos pacientes. Así como en la hepatitis B, la sobrecarga de hierro en pacientes no quelados o inapropiadamente quelados es un factor adicional que puede contribuir significativamente al daño hepático. Por consiguiente es importante que todos los pacientes con talasemia mayor infectados reciban un tratamiento quelante apropiado y realicen análisis clínicos especiales para hepatitis C una vez al año (ver 6d). La coexistencia de VHC y VHB, lo cual es frecuente en los pacientes con talasemia mayor dado que ambas infecciones son eficazmente transmitidas a través de la sangre, puede contribuir significativamente a un desarrollo mayor y más rápido de enfermedades hepáticas severas.

## Tratamiento de la hepatitis C crónica (CHC)

Inicialmente el tratamiento por infección de VHC incluía el uso de la clásica monoterapia con interferón alfa recombinante, aunque con muy bajos niveles de respuesta sostenida (10-20%). El tratamiento de HCC de todas maneras, ha mejorado significativamente en los últimos años. La terapéutica recomendada normalmente incluye el uso del clásico interferón a recombinante en combinación con Ribavirina –una droga oral con propiedades antivirales-. El tratamiento con Ribavirina está asociado con la hemólisis –la rotura de los glóbulos rojos-. Esto se debe a que causa una reducción considerable en un componente importante de los glóbulos rojos, ATP (Adenosin Trifosfato), responsable de la vida media de los mismos. Los pacientes con talasemia mayor que usan Ribavirina pueden experimentar una hemólisis más marcada y necesitar transfusiones de sangre más frecuentes (un incremento de alrededor del 30%), lo cual en su momento requerirá de un intensivo tratamiento quelante para eliminar el hierro excedente. Más recientemente ha sido utilizada la nueva forma de interferón, significativamente mejorada –el interferón pegilado-, tanto sola como en combinación con Ribavirina, mejorando considerablemente los índices de respuesta y ofreciendo otras opciones de tratamiento para los pacientes con HCC. El tipo y duración del tratamiento depende del tipo (genotipo) del virus de hepatitis C identificado, considerándose el tipo 1 el más difícil de tratar.



El tratamiento debería ser considerado en conjunto con un hepatólogo. Los nuevos regímenes de tratamiento han aumentado las tasas de éxito desde las vistas utilizando interferón alfa recombinante, en el extremo inferior del rango, de sólo 10-25%, a más del 60% para los demás tipos exceptuando al tipo 1, y hasta sobre un 48% en el tipo 1.



Los tratamientos antivirales para la infección tanto por VHB como de VHC son muy costosos y en muchos países en desarrollo la disponibilidad lamentablemente es limitada.

Algunas de las precauciones para prevenir la transmisión de VHB y VHC consisten en evitar compartir el cepillo dental, afeitadoras y otros objetos cortantes de uso personal. VHB es mucho más contagioso (pasa de un individuo a otro mucho más fácilmente) que la hepatitis C. De todas formas, una vacunación apropiada contra el virus elimina casi completamente el riesgo de transmisión.

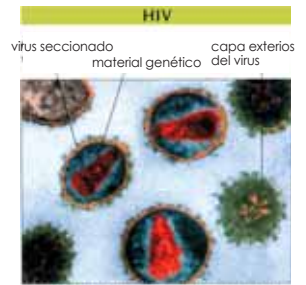
### Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

VIH es el microorganismo de infección (ver 6e) que causa SIDA –Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida-.

El VIH pertenece a una familia de virus conocida como “retrovirus”, los cuales tienen características biológicas especiales que controlan la forma de multiplicarse y su comportamiento dentro de las células del cuerpo que atacan. Los glóbulos blancos conocidos como linfocitos (CD4), son las células del cuerpo con mayor capacidad para unirse a este virus (ver 6f). El virus penetra en estas células utilizando un mecanismo que le permite formar parte del ADN de la célula, estableciéndose permanentemente en el cuerpo de la persona infectada, multiplicándose en los linfocitos y dañando las células (ver 6f). Los linfocitos juegan un rol importante en el sistema inmune del cuerpo, pero una vez invadidos por un retrovirus, pierden su capacidad de proteger al organismo contra las infecciones. Sin tratamiento, la enfermedad se transforma en grave en alrededor de 7-11 años, aunque los síntomas clínicos y la severidad pueden aparecer mucho más temprano y no hay un marco de tiempo para predecir cuando comenzará la enfermedad. En las primeras etapas, la persona infectada no demuestra indicadores clínicos ni de laboratorio (descrito como asintomático). Una vez que se desarrollan los síntomas y/o aparecen los resultados en laboratorio, ya se han producido serios daños en las células infectadas y una rápida progresión del crecimiento del virus, la enfermedad se ha trasladado a un estadio más severo, y se describe a la persona como enfermo de SIDA.

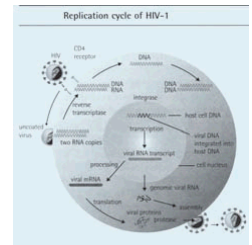
La principal causa de muerte en pacientes de SIDA no tratados es la infección, la cual se transforma en una amenaza contra la vida en ausencia de un sistema inmune eficaz. En pacientes con SIDA no tratados, prácticamente cualquier patógeno causará infecciones severas o fatales, incluyendo al pneumocystis carinii –la causa más frecuente de muerte en estos pacientes-.

6e

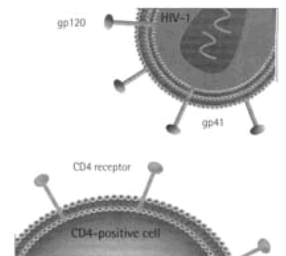


VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

6f



Interaction of viral envelope glycoprotein with CD4 receptor

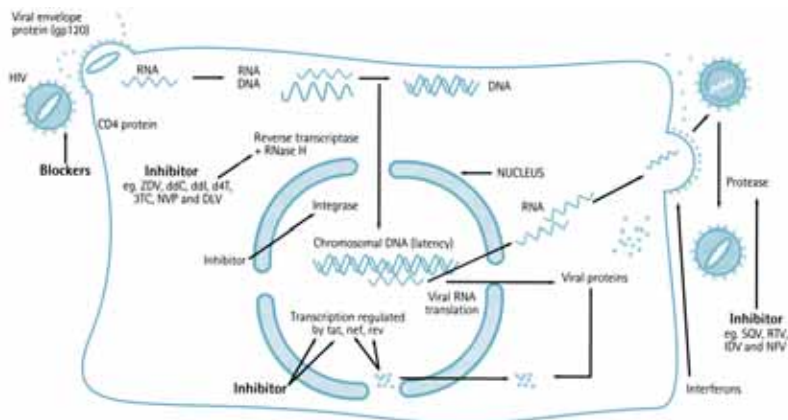


El SIDA se transmite de una persona a otra a través de la sangre, el sexo sin protección o de una madre infectada a su hijo (esta es la denominada ruta de transmisión vertical). Tal como en el caso de VHB y VHC, la prevención de transmitir VIH a través de la sangre involucra cuidadosas pruebas de laboratorio a los donantes de sangre y la calidad del servicio de medicina transfusional. La transmisión de VIH por otras rutas puede reducirse significativamente evitando las parejas múltiples y el sexo sin protección. Tal como en el caso de VHC, todavía no hay una vacuna segura y eficaz contra el VIH.

Desde el año 1996 han estado en uso numerosas drogas conocidas como antirretrovirales (contra el retrovirus) que interfieren (ver 6g) en varias etapas a la entrada y salida del virus de la célula o durante su multiplicación (replicación) dentro de la célula que infecta. Utilizadas en combinaciones de dos, tres o más, de acuerdo con las guías internacionales regularmente puestas al día por especialistas que trabajan en este campo, estas drogas literalmente han cambiado la historia natural de la enfermedad. Tanto la sobrevivencia como la calidad de vida de los pacientes infectados con VIH han mejorado significativamente desde su aparición. Las drogas antirretrovirales también han sido utilizadas exitosamente en la prevención –más del 80% de los casos- de la transmisión vertical.

6g

ciclo de vida del VIH, muestra la oportunidad para la intervención de las drogas



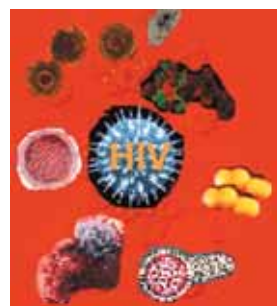
Sin embargo, tal como en el tratamiento de VHB y VHC, las drogas utilizadas para el VIH son extremadamente costosas. La mayoría de los pacientes infectados vive en países en desarrollo, donde a pesar de los esfuerzos conjuntos, el suministro de dichas drogas es sumamente limitado y muchas veces el costo de las mismas es prohibitivo. Aunque los datos publicados hasta ahora indican un bajo índice de infección por VIH entre los pacientes con talasemia mayor, las cifras parecen ser significativamente mayores una vez que se dispone de datos de más países.

Una gran variedad de otros microorganismos se pueden transmitir a través de la sangre. Aunque estos pueden no causar infección crónica, en los pacientes con talasemia mayor o con otras anemias hemolíticas, particularmente en aquellos cuyo sistema inmune ha sido bruscamente suprimido, por ejemplo después de una cirugía de trasplante, estos microorganismos pueden transformarse en clínicamente significativos.

## Otros virus

### Parvovirus Humano B-19

El Parvovirus Humano B-19 (VPH-B19), es otro virus que puede ser transmitido a través de la sangre (aunque esta no es la ruta principal por la cual se transmite). El efecto más importante que tiene este virus sobre los pacientes con talasemia u otras anemias hemolíticas tal como la drepanocitosis, es que puede causar una detención temporal en la producción de glóbulos rojos –a la que nos referimos como crisis aplásica transitoria-. La fase aguda de la infección con VPH-B19 se caracteriza por un repentino descenso de la hemoglobina y la desaparición de los precursores de la sangre periférica –reticulocitos-. Cuando la infección es diagnosticada a tiempo, el paciente puede ser tratado con una transfusión de sangre entera, la cual usualmente contiene anticuerpos suficientes para defenderse del virus. Sin embargo, los pacientes inmunosuprimidos –aquellos que pasaron por un trasplante de médula ósea o los pacientes con VIH-, infectados con el virus pueden desarrollar complicaciones clínicas más severas y a veces crónicas.



### Citomegalovirus Humano (CMV)

Este virus puede ser incluso más peligroso para los pacientes inmunosuprimidos. Causa severas infecciones en pacientes trasplantados y casi siempre es fatal si no se diagnostica y trata a tiempo. Una característica importante de este virus consiste en su habilidad para alojarse permanentemente en las células que infecta (principalmente en los glóbulos blancos), reactivándose de manera impredecible y causando infecciones “secundarias” o “recurrentes”. Por lo tanto es importante que los pacientes con talasemia mayor –particularmente aquellos que pueden ser candidatos para trasplante de médula ósea o que ya fueron trasplantados-, reciban sangre filtrada de la cual se hayan eliminado la mayor parte posible de los glóbulos blancos y sus patógenos asociados, incluyendo CMV.

### Paludismo y mal de Chagas

El paludismo post transfusión y el mal de Chagas son conocidos desde hace más de 50 años. Las especies Plasmodium y Trepanosoma cruzi, agentes causantes del paludismo y del mal de Chagas

respectivamente, pueden permanecer vivas hasta por lo menos dos semanas en los componentes de la sangre refrigerada e incluso en el plasma congelado.

Como resultado de las serias preocupaciones de que el turismo a países endémicos y el aumento de las migraciones desde países endémicos a no endémicos podrían aumentar la transmisión del paludismo y Chagas, la Organización Mundial de la Salud, el Consejo Europeo, las autoridades de salud de Estados Unidos y los Servicios Nacionales de Bancos de Sangre han redactado normas conjuntas cuyo objetivo es la prevención del paludismo y el mal de Chagas post transfusión, incluida la postergación de la donación y/o el análisis de sangre a los donantes.

### Nuevos patógenos

Los así llamados nuevos patógenos, descubiertos entre los años 1995-1998, incluyen a otros virus de hepatitis sumados a la hepatitis B y C –hepatitis G (VHG o VBG-C) SEN-V y Virus TT. Aunque la transmisión de estos virus por transfusión ha sido bien documentada, su rol en el desarrollo de la enfermedad hepática aún no esta claro.

### Nuevas preocupaciones de antiguos patógenos

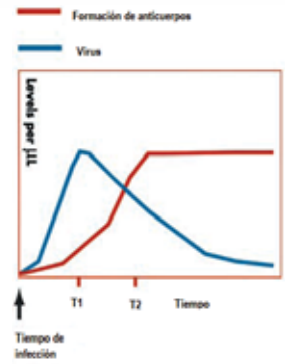
La enfermedad de Creutzfeld-Jakob (CJD) y su nueva forma o variante -(vCJD), la forma humana de la encefalitis esponjiforme bovina (BSE), que se encuentra en el ganado vacuno- es una enfermedad mortal que afecta al sistema nervioso. La enfermedad está causada por un prión, que es una proteína, en lugar de por un verdadero virus, mientras que su estructura la hace difícil de clasificar con otros agentes infecciosos (microbios, bacterias y parásitos).

Lo que se sabe es que bajo ciertas y poco claras condiciones, el organismo humano transforma la proteína priónica en un agente perjudicial que está asociado con una enfermedad neurológica mortal de progresión lenta. Aunque se conoce la enfermedad desde hace años, la importancia de CJD y su nueva variante ganaron popularidad a mediados del año 1990, cuando los exámenes post-mortem identificaron una gran cantidad de casos, principalmente en el Reino Unido, pero más tarde en un número menor también en otros países. Para diciembre de 2001, había 113 casos en el Reino Unido, 4 en Francia, 1 en la República de Irlanda y 1 en Hong Kong.

Se cree que todos los casos documentados hasta ahora de la nueva variante de CJD son el resultado de pacientes que comieron productos elaborados a partir de vacas infectadas. La transmisión también fue documentada en pacientes que recibieron ciertas hormonas de



origen humano (hormona de crecimiento) y en otros que recibieron trasplantes de médula y córnea. También se informaron casos de transmisión después de una neurocirugía y procedimientos electroencefalográficos con instrumentos insuficientemente esterilizados. No ha habido informes de infección por medio de transfusión de sangre. De todas maneras, dada la seriedad de la enfermedad y la presencia de la proteína priónica en el tejido linfático, un cierto número de países de occidente –particularmente el Reino Unido–, han invertido considerables recursos en políticas de prevención de transmisión a través de la sangre. Una de las políticas implementadas es la filtración universal, es decir, el filtrado de la sangre recolectada, a través de la cual se elimina la mayor parte de los glóbulos blancos (leucocitos).



## Seguridad de la sangre

Las autoridades internacionales se han abocado a prevenir la transmisión de microorganismos infecciosos a través de las transfusiones. Entre los factores que contribuyen a la seguridad de la sangre, se incluyen los siguientes:

- (i) Establecer políticas con el objeto de garantizar la existencia de donaciones de sangre periódicas, voluntarias, no pagas, de donantes apropiados.
- (ii) Servicios de medicina transfusional de alta calidad, incluyendo análisis obligatorios a los donantes de VIH, VHB, VHC, sífilis y cualquier otro patógeno local prevalente.
- (iii) Establecer otras medidas de salud pública tales como la vacunación y los procesos de esterilización.

En años recientes los países industrializados también han aplicado a la sangre estudiada una tecnología de laboratorios especializados en ADN conocida como análisis de ácido nucleico, llevando a una reducción del riesgo de transmisión de virus clínicamente importantes más que impresionante; sin embargo a muy alto costo.

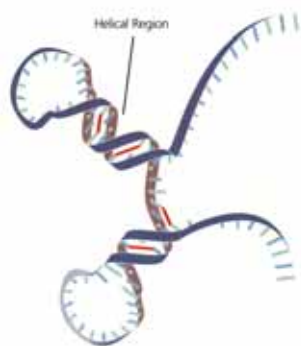
## Contaminación bacteriana

Sumados a los virus, otros microorganismos tales como las bacterias y los parásitos pueden vivir y multiplicarse en la sangre, infectando a los pacientes por medio de transfusiones. En efecto, la tasa de contaminación de la sangre por bacterias es de 50-250 veces más alta que las causadas por virus. Casi siempre este tipo de contaminación ocurre de manera simple –y puede ser evitada fácilmente–. Por ejemplo, una fuente de contaminación común es una mala

higiene –cuando la piel del donante de sangre no está bien desinfectada antes de insertar la aguja-. Como la aguja pincha la piel, la acompañan bacterias de la superficie de la piel llevándola a la sangre recolectada.

## Nuevos enfoques para la seguridad de la sangre

En un esfuerzo para reducir aún más la posibilidad de contaminación por todo tipo de patógenos se han desarrollado nuevas tecnologías con el objeto de destruir el ADN del patógeno mediante el agregado de las mismas a cada unidad de sangre donada. El método es llamado inactivación de patógenos. Es la primer medida proactiva de seguridad de la sangre, ya que desactiva patógenos aún cuando no se sabe de su existencia en la unidad de sangre, o se los desconoce en absoluto. Hay investigaciones y estudios clínicos que ya están en un estado avanzado y en Europa existe una tecnología para las plaquetas en proceso de aprobación y comercialización. El objetivo último es su aplicación a otros componentes de la sangre, incluidos los glóbulos rojos.



## Seguridad y disponibilidad de sangre en el mundo en desarrollo

En muchos países en desarrollo los riesgos asociados con las transfusiones son significativamente mayores que en el mundo industrializado. En la mayoría de los países en desarrollo la disponibilidad de sangre utilizable es un problema importante, mientras que la de los servicios de medicina transfusional, incluidas las políticas de selección de donantes y los programas de vacunación no alcanzan al nivel recomendado en Europa y Estados Unidos.

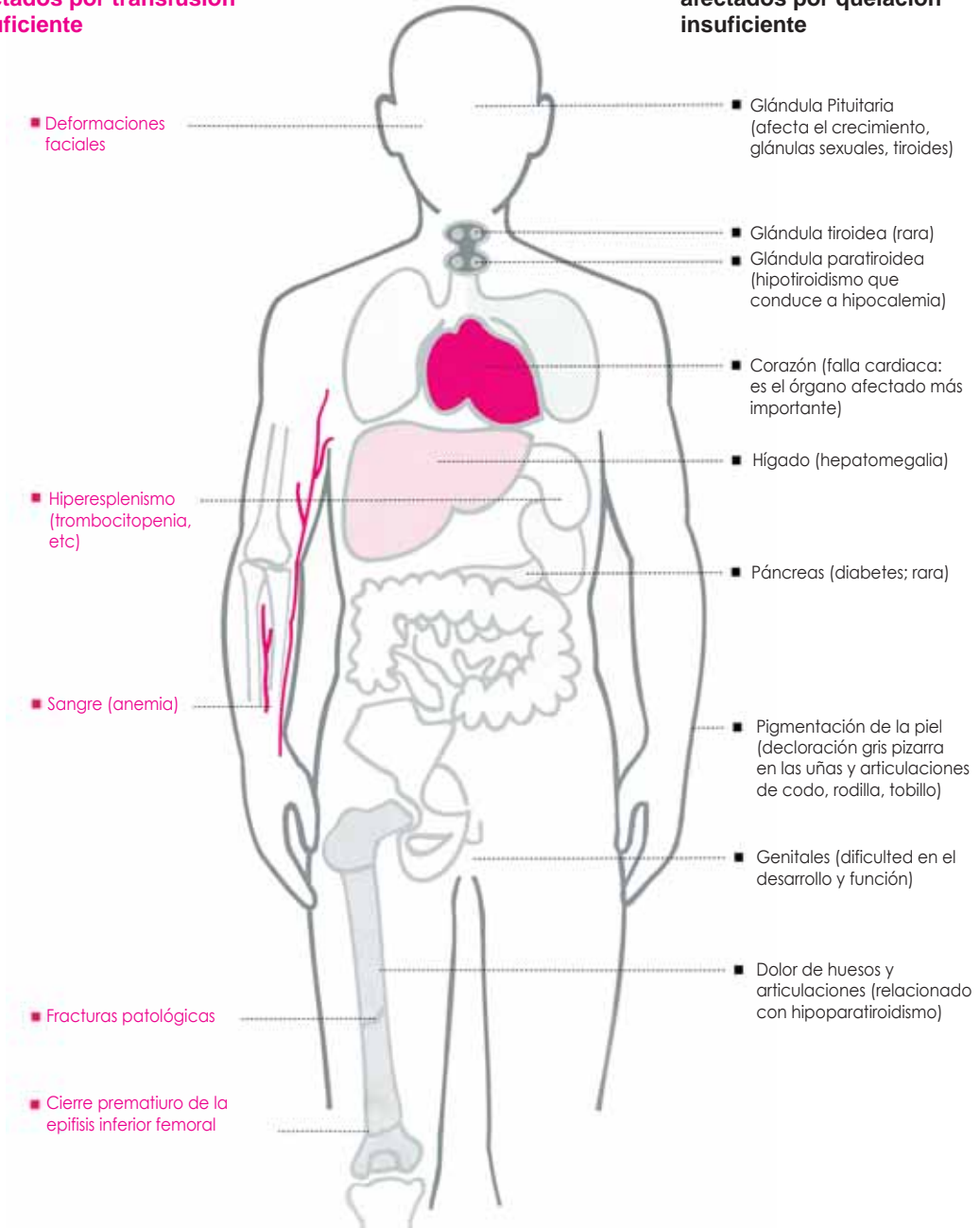
Las restricciones financieras, las prioridades en pugna y la inestabilidad política pueden ralentizar el proceso de implementación de altos niveles de seguridad en las transfusiones. De acuerdo con los datos recopilados por la unidad de seguridad hematológica de la OMS, el 80% de la población global vive en países en desarrollo pero recibe menos del 40% del suministro de sangre total anual mundial, que consiste en 75 millones de unidades. Solamente un estimado del 16% del suministro de sangre recolectada en los países en desarrollo es donada por donantes voluntarios no remunerados y de bajo riesgo, mientras que el 43% de la sangre no está completamente estudiada. Como resultado, en muchos países en desarrollo se prevén infecciones por VIH, VHB y VHC por transfusiones. Es necesario concertar mayores esfuerzos de las organizaciones de salud nacionales e internacionales y las autoridades, a fin de mejorar la seguridad y la disponibilidad de sangre en estos países.



## Resumen de lo que finalmente sucede en pacientes con talasemia mayor no tratados

### Órganos eventualmente afectados por transfusión insuficiente

### Órganos eventualmente afectados por quelación insuficiente





## Capítulo 7

### Talasemia intermedia y otras talasemias

La talasemia intermedia es una condición médica en la cual los individuos han heredado de ambos padres un gen  $\beta$  afectado ( $\beta$ -talasemia homocigota), pero muestran síntomas clínicos más leves que los de la talasemia mayor. Los individuos con talasemia intermedia se manejan manteniendo niveles de hemoglobina entre 6-9g/dl y pueden no requerir transfusiones regulares de sangre.

Sin embargo, considerables investigaciones dentro de esta condición han demostrado que la talasemia intermedia en realidad cubre un amplio espectro de síntomas clínicos, algunos de los cuales pueden ser severos. En los casos más serios, los pacientes pueden presentar evidencias clínicas y de laboratorio de la enfermedad entre los 2-6 años de edad. Aunque el crecimiento y el desarrollo físico son más lentos que el normal, estos pacientes pueden mantener una buena calidad de vida sin las transfusiones regulares requeridas por los pacientes con  $\beta$ -talasemia mayor. En los casos menos severos, los pacientes pueden no demostrar ningún síntoma hasta que son adultos, sufriendo sólo una leve anemia (8-10g/dl) y que ocasionalmente o nunca puedan requerir transfusiones.

El bazo puede agrandarse (esplenomegalia) –como en la talasemia mayor–, a causa de una rápida destrucción y acumulación de glóbulos rojos en el órgano, y esto a veces puede ser la causa de anemia más severa en los pacientes con talasemia intermedia, en tales casos el paciente puede necesitar ser transfundido más regularmente. Extirpar el bazo (esplenectomía) puede también corregir la complicación, sin embargo esta es una decisión muy seria que debería ser tomada con un experto consejo médico, tomando en cuenta el efecto posible en otros aspectos de la salud del paciente además de mejorar la anemia, tal como la posibilidad de infecciones.

Como fue descrito en el Capítulo 2, la principal causa de síntomas en la talasemia mayor es la excesiva cantidad de cadenas  $\alpha$  libres que se acumulan dentro de los glóbulos rojos, creando un desbalance entre las cadenas  $\alpha$  y sus compañeras habituales, las cadenas  $\beta$ . Solas, las cadenas  $\alpha$  interfieren con prácticamente cada etapa del ciclo de maduración de los glóbulos rojos, causando la anemia severa y otras condiciones nombradas anteriormente.

Si sucede lo dicho arriba, donde las condiciones existen en cuanto el excesivo número de cadenas  $\alpha$  sea reducido, es razonable esperar

que los síntomas manifestados por los pacientes con talasemia sean menos severos. Investigaciones a nivel molecular han mostrado que un cierto número de tales condiciones existe, incluyendo:

(i) La presencia del gen  $\beta^+$ , el cual puede producir algunas cadenas de  $\beta$ -globina –de todas formas menos que lo normal-, en su momento deben emparejarse con las cadenas de  $\alpha$ -globina reduciendo así el número de cadenas a libres. Las mutaciones del gen  $\beta$  que están asociadas con un resultado clínico muy leve a veces se las designa como  $\beta^{++}$ .

(ii) Un defecto en el gen responsable para la síntesis de las cadenas  $\alpha$ -globina, reduciendo el número de producción de cadenas  $\alpha$  y así mejorando el balance entre las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ .

(iii) Un mayor nivel de actividad de los genes  $\gamma$  responsables de la producción de cadenas  $\gamma$ -globina, las cuales pueden unirse a las cadenas  $\alpha$  para producir hemoglobina fetal ( $\alpha_2\gamma_2$ ), reduciendo así las dañinas cadenas  $\alpha$  libres. Entre las condiciones que pueden favorecer la producción de cadenas  $\gamma$ -globina, incluimos:  $\delta\beta$ -talasemia, persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (HPFH) y el cambio de un sitio particular en el gen  $\gamma$  llamado  $X_{\text{mnl}}$ .

Como indican los puntos de arriba, el equipo médico puede aumentar sus conocimientos sobre la condición de un paciente estableciendo el tipo exacto de daño que tiene en su ADN. Entonces es más fácil determinar el programa de tratamiento apropiado para un paciente en forma individual. Donde se disponen, estos métodos de investigación molecular están probando ser de invaluable ayuda para el tratamiento de la talasemia.

## Diagnóstico

Para diagnosticar talasemia intermedia, es importante establecer cierta información clínica y de laboratorio, a fin de diferenciar una talasemia intermedia de una talasemia mayor. Sin embargo, no siempre es fácil o incluso posible, a pesar de las impresionantes mejoras en las técnicas moleculares de laboratorio. De todas maneras, algunos criterios simples y útiles para diferenciarlas son los siguientes.

Conclusión, el término talasemia intermedia se utiliza para describir un amplio espectro de descubrimientos clínicos y hematológicos en pacientes con formas menos severas de la enfermedad que la  $\beta$ -talasemia homocigota pero más severa que la de los portadores heterocigotas.

## MANIFESTACIONES DE TALASEMIA

	MAYOR	INTERMEDIA	MENOR
<b>Clínicas</b>	Inicio en la infancia	Inicio tardío	Asintomática
Esplenomegalia	++++	+++ - +++++	0 - +
Ictericia	+++	+ - +++	0 - +
Cambios óseos	++++	++ - +++++	0
Cambios faciales	++ - +++++	0 - +++++	0
<b>Hematológicos</b>			
Anemia	++++	++ - +++	0 - +
GR	↓	↓	N - ↑
Microcitosis	+	+	+
GRN	++ - +++++	+ - +++	0
<b>Bioquímicos</b>			
HbF	10 - 95 + %	10 - 95 + %	N o < 10%
HbA <sub>2</sub>	N o ↑	N o ↑	N o ↑ (>3.5%)

### Manejo de la talasemia intermedia

En la talasemia intermedia, la pregunta más importante es: cuando comenzar el tratamiento transfusional. Las siguientes condiciones médicas pueden ser resultado de la anemia, y con certeza constituyen razones para iniciar el tratamiento transfusional:

- Retraso en el crecimiento
- Fracturas óseas patológicas
- Complicaciones cardíacas
- Deformaciones faciales
- Actividad física menor que la normal
- Hiperesplenismo

Como en el caso de la talasemia mayor, es importante que los pacientes sean monitoreados estrechamente por medio de chequeos médicos y de laboratorio regulares con el objeto de identificar a tiempo la aparición de cualquier complicación. Además, como los pacientes con talasemia intermedia comienzan el tratamiento transfusional más tarde en su vida que los que tienen talasemia mayor, es importante prestarle particular atención al posible desarrollo de reacciones (aloimmunización), descrito antes, ya que estas reacciones usualmente ocurren cuando las transfusiones

comienzan a mayor edad. Por lo tanto es esencial que antes de cada transfusión la sangre del paciente y del donante sea cuidadosamente tipificada y cruzada. También es importante tomar nota de que una embarazada con talasemia intermedia puede requerir transfusiones de sangre.

## Quelación de hierro

Como en la talasemia mayor, la sobrecarga de hierro en pacientes con talasemia intermedia puede ser debida a:

- (i) producción ineficaz de glóbulos rojos
- (ii) destrucción de los glóbulos rojos
- (iii) mayor cantidad de hierro absorbida por el intestino

Comparativamente ha habido poca investigación sobre la acumulación de hierro en pacientes con talasemia intermedia. Sin embargo, un estudio demostró que entre 2-5g de hierro se acumula anualmente en el cuerpo de un paciente con talasemia intermedia –esto es 0,1mg/kg/día-. Esta es una absorción por la dieta de entre un 20-70% mayor que la normal. A medida que se hacen mayores –en la mayoría de los casos después de una década-, por lo tanto los pacientes con talasemia intermedia tienen prácticamente el mismo riesgo de complicaciones asociadas con el hierro como los pacientes con talasemia mayor que reciben transfusiones de sangre regulares.

Una dificultad para decidir cuando comenzar el tratamiento quelante de hierro en los pacientes con talasemia intermedia es poder determinar la sobrecarga de hierro real en el cuerpo, ya que los niveles de ferritina sérica pueden no proveer una medición exacta –otra vez como en el caso de la talasemia mayor-. Por esta razón es aconsejable evaluar la concentración de hierro por medio de una biopsia hepática, o por medio de métodos más nuevos, más sensibles y no invasivos tales como SQUID y RMN.

Una vez tomada la decisión de comenzar el tratamiento quelante, se recomienda que sea utilizada la Desferoxamina, como en el caso de la talasemia mayor, aunque los pacientes con talasemia intermedia puedan requerir una infusión subcutánea de no más que 2 o 3 veces por semana. El mismo seguimiento del tratamiento recomendado para los pacientes con talasemia mayor que siguen un tratamiento quelante, también debería estar disponible para los pacientes con talasemia intermedia.

Como los pacientes con talasemia intermedia absorben significativamente más hierro que el normal por el intestino, ellos deben evitar

ricas en hierro (ej. espinaca, hígado y algunos tipos de legumbres así también suplementos de hierro). Tomar té negro en las comidas puede ayudar a reducir la cantidad de hierro absorbida por el intestino.

## Problemas médicos en la talasemia intermedia

(1) Cambios óseos. La hiperactividad de la médula ósea –como resultado del esfuerzo que realiza el cuerpo para producir más glóbulos rojos para evitar la anemia-, causa que los huesos se deformen, haciéndose frágiles y más finos, interrumpiendo su crecimiento y dejando a los pacientes vulnerables a las fracturas. Sin embargo, los problemas óseos severos pueden ser evitados por medio de un tratamiento transfusional regular.

Osteoporosis. Se estimula a los pacientes para que hagan ejercicio y que aumenten el calcio en su dieta a fin de evitar la enfermedad ósea (osteoporosis). El calcio y las cápsulas de vitamina D pueden proveer un beneficio adicional. También debería evitarse fumar. Algunos médicos han demostrado resultados beneficiosos con el uso de bifosfonatos, administrados en forma oral o endovenosa, sin embargo todavía debe ser confirmado su rol en combatir la osteoporosis.

(2) Hiperactividad o expansión de la médula ósea y ácido fólico. Dado que la médula ósea de los pacientes con talasemia intermedia trabaja extra en su esfuerzo por combatir la anemia produciendo más glóbulos rojos, los pacientes necesitan cantidades extra de ciertas vitaminas, particularmente de ácido fólico. La insuficiencia de ácido fólico en los pacientes con talasemia intermedia puede agravar la anemia. El ácido fólico se encuentra naturalmente en comidas como la carne y los vegetales verdes. De todas maneras, una cantidad adicional –usualmente 1 tableta diaria- debería cubrir la necesidad extra del paciente.

(3) Cálculos biliares. Los pacientes con talasemia intermedia desarrollan cálculos biliares (colelitiasis) más frecuentemente que lo normal. Los cálculos biliares están hechos de un subproducto (pigmentos biliares) liberados por los glóbulos rojos al romperse, acumulándose en un órgano cercano al hígado llamado vesícula donde pueden causar una obstrucción, produciendo puntualmente dolor en el abdomen. La presencia de cálculos se puede confirmar con una ecografía abdominal. Si el dolor en el abdomen persiste, la vesícula puede ser extirpada.

(4) Úlceras en las piernas. Frecuentemente los pacientes con talasemia intermedia desarrollan úlceras alrededor de los tobillos, particularmente los pacientes mayores, como resultado de una mala

circulación y oxigenación en algunas partes del cuerpo. Estas úlceras tienden a ser persistentes y muy difíciles de tratar. Sin embargo, las transfusiones de sangre regulares para subir el nivel de hemoglobina y así mejorar la provisión de oxígeno a los tejidos, así como también simples medidas tales como mantener levantadas las piernas y los pies por sobre el nivel del corazón durante 1-2 horas al día, durmiendo con los pies de la cama ligeramente elevados y protegiendo los tobillos utilizando soquetes, pueden ofrecer algo de comodidad. Drogas tales como las tabletas de sulfato de zinc algunas veces también ayudan, así como la hidroxiurea -tanto sola como en combinación con otros agentes que puedan aumentar la hemoglobina fetal-, tales como eritropoyetina y butiratos.

(5) Complicaciones en los riñones. Otro problema médico reportado entre los pacientes con talasemia intermedia incluye daño en los riñones, el cual puede ser resultado de un exceso de ácido úrico en la sangre. El ácido úrico es el producto de deshecho más importante formado como resultado de la médula ósea hiperactiva. La droga Alopurinol puede ayudar a reducir la cantidad de ácido úrico que se produce.

(6) Trombofilia. Otra complicación es el riesgo aumentado de trombosis, donde los trombocitos o las plaquetas (ver la sección sobre sangre) se acumulan en las venas de la sangre y forman coágulos (agregantes) que evitan la circulación normal de la sangre y así reducen la oxigenación de las células y los tejidos. El recuento de plaquetas en forma regular permite al médico establecer si debe prescribir antiagregantes si estas suben, o anti-coagulantes si esta planeada una cirugía o si ocurre la trombosis.

(7) Eritropoyesis extramedular -la fabricación de glóbulos rojos fuera de la médula ósea. A diferencia de los pacientes con talasemia mayor que reciben transfusiones de sangre regulares desde temprana edad lo cual suprime la excesiva actividad de la médula ósea, los pacientes con talasemia intermedia no reciben tales transfusiones de sangre regulares y por tanto continúan fabricando altos niveles de glóbulos rojos, incluso en áreas fuera de la médula ósea -principalmente en el tórax y la paraespinal-, los rayos X en estas áreas pueden revelar sangre formando tejido desarrollándose en masas.

La fabricación de glóbulos rojos cerca del área paraespinal puede causar complicaciones neurológicas debidas a la compresión del cordón espinal. Tal actividad usualmente puede identificarse por medio de rayos X o con métodos más sensibles tal como la RMN.

Nuevamente, tales condiciones pueden ser tratadas por medio del tratamiento transfusional el cual reduce la fabricación extra de sangre, y como consecuencia reducir las masas formadas. Cuando ocurren serias condiciones neurológicas, pueden ser necesarias medidas terapéuticas más activas, tal como la radioterapia.

(8) Complicaciones cardíacas y hepáticas. La anemia crónica también puede causar problemas cardíacos, mientras que ambos, corazón e hígado pueden dañarse por sobrecarga de hierro. Ambas condiciones pueden ser tratadas como en la talasemia mayor.

### Talasemias asociadas con “hemoglobinas anormales” o variantes estructurales de hemoglobina

Las “hemoglobinas anormales” difieren de la estructura de la hemoglobina normal en su estructura y a veces también en su comportamiento. Las hemoglobinas anormales importantes son:

- Hemoglobina S (HbS)
- Hemoglobina C (HbC)
- Hemoglobina E (HbE)
- Hemoglobina D (HbD)
- Hemoglobina Lepore

Estas hemoglobinas se heredan de la misma forma que la  $\beta$ -talasemia. Por ejemplo, los individuos que heredan un gen de hemoglobina normal y uno de hemoglobina anormal S, C, E o D se llaman portadores de HbS, HbC, HbE o HbD respectivamente. Los portadores pueden ser detectados con pruebas de laboratorio, al igual que los portadores de  $\beta$ -talasemia.

### Hemoglobina anormal homocigota

Los individuos pueden heredar una hemoglobina anormal (S, C, E o D) de un padre y una hemoglobina anormal del otro padre (S, C, E o D). Sin embargo, sólo aquellos que heredan hemoglobina S de ambos padres tienen una condición clínicamente significativa –a la que nos referimos como homocigota para hemoglobina S- o anemia drepanocítica. En la mayoría de los casos con hemoglobina C, D o E homocigotas ninguna enfermedad esta asociada, y por lo tanto no son clínicamente significativas.



## Combinación de “hemoglobinas anormales” con $\beta$ -talasemia

Las combinaciones más comunes de  $\beta$ -talasemia con “hemoglobinas anormales” son:

- HbS/ $\beta$ -talasemia
- HbE/ $\beta$ -talasemia

HbS/ $\beta$ -talasemia –produce una situación clínica más similar a la drepanocitosis que a la talasemia mayor o intermedia

HbE/ $\beta$ -talasemia –esta es la variante “anormal” de hemoglobina más común con propiedades talasémicas y la más prevalente en el Sudeste Asiático. La combinación también muestra un amplio espectro de síntomas clínicos (fenotipos diversos o espectros de severidad). Clínicamente,  $\beta$ -talasemia/HbE puede ser clasificada en 3 niveles, dependiendo de la severidad de los síntomas:

- $\beta$ -talasemia/HbE leve –se encuentra en alrededor del 15% de todos aquellos afectados en el Sudeste de Asia. Este grupo de pacientes no desarrollan ningún problema clínico y mantienen los niveles de hemoglobina entre 9-12g/dl.
- $\beta$ -talasemia/HbE moderadamente severa –la mayoría de los pacientes en este grupo desarrollan síntomas clínicos similares a aquellos con  $\beta$ -talasemia intermedia y tienen niveles de hemoglobina estables entre 6-7g/dl.
- $\beta$ -talasemia/HbE severa –los pacientes en este grupo tienen la severidad clínica de la talasemia mayor y los niveles de hemoglobina tan bajos como 4-5g/dl. Estos pacientes son tratados como pacientes con talasemia mayor.

Transfusiones de sangre: Los pacientes con esta condición son monitoreados estrechamente durante las transfusiones, a fin de evitar complicaciones médicas importantes tales como hipertensión, convulsiones y hemorragia cerebral. Con el objeto de controlar la alta tensión sanguínea, la cual puede llevar a la muerte por hemorragia cerebral, pueden prescribirse drogas anti-hipertensivas. Los pacientes que no sufren de anemia severa no deberían recibir transfusiones.

## $\alpha$ -talasemia

En el cromosoma 16 se duplican y localizan los genes humanos de  $\alpha$ -globina. Una disminución en la cantidad sintetizada de cadenas  $\alpha$ -globina sucede cuando un largo fragmento de ADN que involucra uno o ambos genes de  $\alpha$ -globina deletiona.

Si un gen está afectado, se describe al individuo como portador silente tipo aa/a-

Si dos genes están afectados, se describe al individuo como portador aa/a- - o a-/a-

Si tres genes están afectados, se describe al individuo como que padece de la enfermedad de HbH, como resultado de un exceso de cadenas  $\beta$  -una condición caracterizada por anemia hemolítica moderada, esplenomegalia (y crisis hemolíticas agudas en respuesta a ciertas drogas e inyecciones).

Si los cuatro genes están afectados, ocurre la hidropesía fetal (o Hb Bart) -muerte del feto en el útero-

## Capítulo 8

### Regímenes terapéuticos establecidos y alternativas futuras

#### Trasplante de médula ósea (TMO)

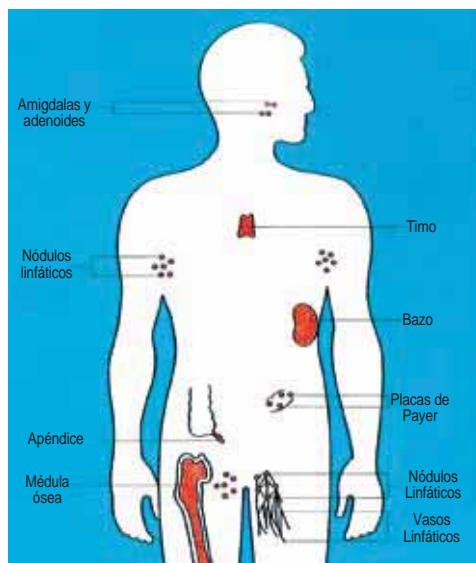
El trasplante de médula ósea, de resultar exitoso, puede ofrecer una cura completa para los pacientes con talasemia mayor. El TMO para la talasemia comenzó a realizarse en el año 1981, con más de 1.500 casos tratados hasta el momento.

#### ¿Qué es un trasplante de médula ósea?

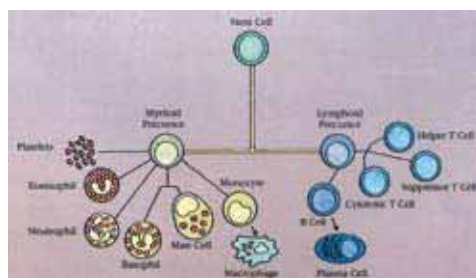
La médula ósea es el tejido esponjoso que se encuentra dentro de los huesos (ver 8a), la cual produce todas las células presentes en la sangre. En la adultez la médula se encuentra en las costillas, el esternón, el cráneo, la cadera y la columna vertebral; pero al nacer también está presente en otros huesos. La médula ósea contiene células madre (ver 8b), de las cuales se obtienen glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Un trasplante de médula ósea (TMO) implica tomar (recolectar) médula ósea de una persona sana (llamado donante) para donar a un paciente (llamado huésped o receptor). Primero, se destruye la médula "enferma" del paciente por medio de drogas, u otras veces empleando radiación, en un proceso conocido como acondicionamiento. La médula sana, usualmente tomada del hueso de la cadera del donante, luego se infunde como un líquido al interior del torrente sanguíneo del paciente, de manera similar a una transfusión de sangre común (ver 8c). Una vez en la sangre del receptor, las células de la médula ósea del donante se trasladan a los huesos grandes donde comienzan a fabricar glóbulos rojos normales y saludables. Este proceso toma alrededor de 2 o 3 semanas.

8a



8b



## ¿Cuáles son los riesgos?

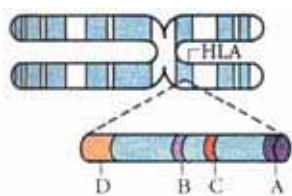
A pesar de que este procedimiento puede ser extremadamente exitoso, también conlleva grandes riesgos. Por lo tanto, los riesgos y los beneficios en cada caso deben ser cuidadosamente analizados antes de llevar a cabo un trasplante. Para obtener los mejores resultados, la médula ósea debe provenir de un hermano o hermana que posea tejidos totalmente compatibles. Las complicaciones incluyen la infección y el sangrado, lo que suele ocurrir antes de que la médula del donante haya reemplazado la médula del receptor. Otra complicación consiste en la enfermedad injerto versus huésped (EICH), cuando la médula del donante reconoce al paciente como extraño, causando problemas en la piel, las vísceras y el hígado, los cuales pueden ser leves, serios o fatales.

Los especialistas informan que los problemas relacionados con la talasemia, tales como la sobrecarga de hierro, la hepatitis crónica y los problemas cardíacos y endocrinológicos pueden controlarse mucho más fácilmente luego de un TMO, a la vez que los órganos dañados pueden incluso sanar en algunos casos. De todas formas, los pacientes deben estar sujetos a un seguimiento muy cuidadoso durante el resto de sus vidas. Después del TMO es necesario eliminar el exceso de hierro acumulado en el cuerpo del paciente antes del trasplante. Esto se puede lograr mediante quelación, o de manera más sencilla extrayendo sangre cada 1 ó 2 semanas. Normalmente, pueden extraerse 6ml de sangre por kg de peso corporal luego de un período de alrededor de 14 días.

Es importante comprender que el TMO sólo trata la médula ósea. Es por esto que a los pacientes que planeen concebir se les debería recordar que sus genes continúan estando afectados por la talasemia y que cualquier gen afectado pasará a sus hijos.

## ¿Cómo se pueden minimizar los riesgos?

a) Elección del donante. El mejor camino para minimizar los riesgos es que haya compatibilidad total entre el tipo de tejido del paciente y el del donante.



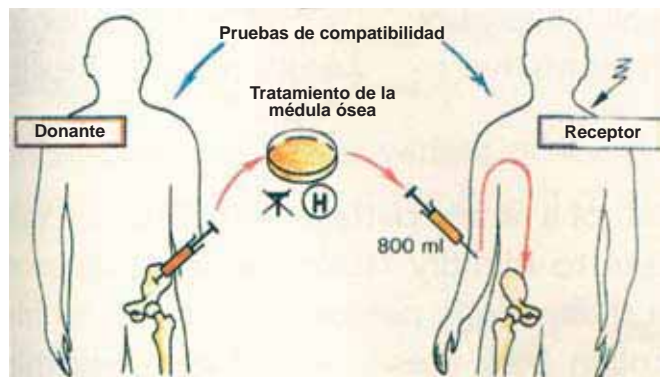
El donante ideal – uno que coincida absolutamente con el HLA del paciente– es un hermano gemelo. El segundo donante más cercano es un hermano/a cuyas características sean tan compatibles como sea posible a aquellas del hermano/a receptor. Las probabilidades de encontrar un donante compatible en un hermano/a son de 1 en 4 (25%). Es muy difícil encontrar a alguien que sea compatible fuera de la familia.

Los genes que determinan el tipo de tejido se llaman Antígeno del Linfocito Humano (HLA), los que se refieren a los tipos de tejido que se expresan en los glóbulos blancos. Entre estos antígenos, los que juegan el rol más importante al momento de buscar la compatibilidad para el TMO son, HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-DR. Existen 59 antígenos en el sitio de HLA-A, 118 en el HLA-B, 36 en el HLA-C y 137 en el HLA-DR. El sistema en su totalidad contiene muchos más loci HLA y más de 500 genes, permitiendo varios miles de millones de posibles combinaciones en cualquier población.

Sin embargo, debido a que estos genes están unidos y se heredan por pares, los hermanos heredan uno de dos pares de cada padre, permitiendo que haya un 25% de probabilidades de que los pares sean los mismos. La probabilidad general de tener por lo menos un hermano/a que sea histocompatible idéntico y que no tenga talasemia mayor dependerá de lo grande que sea la familia. Por lo general, sólo alrededor del 30% de los pacientes a la espera de un TMO encontrarán un familiar donante que sea histocompatible idéntico.

Como cabe imaginar, las dificultades al momento de tratar de encontrar una médula compatible de donante no relacionado (no familiar), son aún mayores. Los cálculos teóricos sugieren que el perfil HLA de cualquier persona difiere del de otra persona no relacionada por un factor de mil millones. Es importante asegurarse de que haya absoluta compatibilidad entre la médula ósea del donante y la del receptor, siendo que las posibilidades de un trasplante exitoso se reducen significativamente cuando hay poca compatibilidad. Por consiguiente, sólo luego de intentar encontrar un donante histocompatible entre los parientes en primer grado y cuando no quedan ya miembros cercanos de la familia es que se comienza la búsqueda de un donante no relacionado. Además, el donante debe tener por lo menos tres años de edad, con el fin de que la función de la médula ósea haya madurado.

Durante los últimos años los trabajos se han enfocado en mejorar las técnicas de compatibilidad para permitir trasplantes entre donantes compatibles no relacionados (MUDs) y receptores, para así ampliar el abanico de posibles donantes. Se han establecido registros que incluyen las características del HLA de donantes de todo el mundo, quienes voluntariamente se hacen los estudios, junto con sus nombres y direcciones.



En cuanto se encuentra un receptor con un HLA compatible aceptable, se informa al donante y se lleva a cabo el trasplante. La idea de crear registros de donantes no relacionados surgió por primera vez en 1987, y actualmente hay alrededor de 3,5 millones de potenciales donantes anotados, principalmente registrados en EUA. y Europa. Sin embargo, aunque ya se han llevado a cabo algunas investigaciones acerca de donantes no relacionados, es necesario investigar más con el fin de reducir los riesgos que esto conlleva, considerablemente mayores que entre hermanos histocompatibles.

**b) Elección del receptor (paciente).** Algunos pacientes corren mayores riesgos frente a un TMO que otros. Se han identificado varios factores de riesgo.

- agrandamiento del hígado – más de 2cm
- daño hepático - fibrosis o marcas en el hígado
- control precario de la sobrecarga de hierro

Basándose en estos factores, se clasifica a los pacientes en tres categorías, cada una con diferentes probabilidades de éxito. Los de clase I tienen uno de los factores de riesgo, mientras que los de clase III tienen los tres factores de riesgo.

Otro factor de riesgo independiente es la edad del paciente; los resultados en pacientes mayores de 16 años de edad son significativamente inferiores que para pacientes más jóvenes (ver Tabla abajo).

Niños (16 a)	Número	Sobrevida %	Libre de eventos %
Clase I	121	95	90
Clase II	272	85	81
Clase III	125	78	59
Adultos (17-22 a)	70	70	66

*(Experiencia Pesaro 1995)*

Idealmente, un paciente que recibe un trasplante de médula ósea debería ser menor de 16 años de edad y tener un hígado sano, poca sobrecarga de hierro y un hermano/a que sea histocompatible idéntico. Como lo indica la tabla más arriba, la tasa de supervivencia es inferior en los pacientes trasplantados mayores de 16 años.

### Otras alternativas al trasplante de médula ósea con un donante histocompatible (relacionado)

Los médicos están trabajando para mejorar la tasa de éxito y disminuir los riesgos y complicaciones asociados con los trasplantes entre

donantes compatibles no relacionados (MUDs), algún miembro de la familia que no sea un hermano y padres con compatibilidad incompleta. Un aspecto es el de modificar el tratamiento (acondicionamiento) para reducir el riesgo que conlleva el procedimiento del trasplante. Sin embargo, los resultados son bastante variables y es necesario considerar el riesgo-beneficio caso por caso (ver Tabla abajo).

#### Resultados del TMO con donantes alternativos en talasemia

- 68 pacientes trasplantados con talasemia mayor, edades 2 - 37 a (mediana 15 a) Clase I: 14, Clase 2: 16 y Clase III: 38
  - Rechazo/falla 13%
  - EICH I-IV aguda 40%
  - EICH crónica 18%
  - Sobrevida libre de enfermedad independiente de transfusiones 65,8% (80% en pacientes de Clase I)
  - Mortalidad por trasplante 20%
- Sobrevida global 79,3% (96,7% en pacientes de Clase I)

*(La Nasa G, y col. An NY Acad Sciences, 2005)*

## Conclusión

El trasplante de médula ósea con un hermano histocompatible idéntico ofrece una alta probabilidad de cura, con un riesgo de mortalidad relacionado con el procedimiento muy bajo, 5% en pacientes correctamente seleccionados. Pero como ya dijimos, continúa en investigación la manera de seguir reduciendo los riesgos del trasplante, incluida la de mejorar los resultados de los trasplantes en los que el donante es un hermano cuya compatibilidad no es completa.

## Trasplante de sangre de cordón

Otra técnica de trasplante consiste en estudiar las características del HLA del feto de una embarazada que tenga un hijo afectado. Si el feto es HLA compatible con el del niño mayor, la sangre de cordón –la sangre que se encuentra en la placenta y en el cordón umbilical luego del parto, es una fuente muy rica de células madre responsables de la producción de sangre-, puede ser trasplantadas al niño afectado, en lugar de utilizar médula ósea. Sin embargo, hay una importante limitación en esta técnica, y es que la sangre de cordón del donante debe contener un mínimo número de células nucleadas ( $>1 \times 10^7$ ) por kg



de peso corporal del receptor. Además, al igual que con el TMO, el hígado, los riñones, el corazón y los pulmones del receptor deben estar funcionando adecuadamente.

El primer trasplante exitoso de sangre de cordón se realizó hace más de 10 años. Desde entonces se han realizado 500 de estas operaciones en todo el mundo. La técnica también ha sido exitosa en pacientes con talasemia mayor, logrando su cura. De todas maneras, es necesario contar con más investigación para mejorar la tasa de éxito.

Trasplante de sangre de cordón para talasemia	Número de niños
Trasplantados	44
Vivos	44
Libres de enfermedad	36
Rechazo del trasplante	8
EICH agudo II	8
EICH crónico moderado	2

*(Locatelli F y col, Eurocard, 2003)*

Las posibles ventajas de este tipo de trasplante son:

- la sangre de cordón está relativamente libre de microorganismos infecciosos
- el riesgo de enfermedad por injerto contra huésped (EICH) puede ser más bajo porque los linfocitos T que causan la EICH al nacer no son completamente funcionales (en los pacientes de talasemia esto aún está por confirmarse)
- podría requerirse un menor nivel de compatibilidad de HLA que en el TMO convencional

Hasta ahora no hay resultados suficientes que demuestren si estas posibles ventajas están dando mejores resultados.

El trabajo que se está llevando a cabo actualmente consiste en establecer una red de bancos de sangre de cordón, similar al sistema utilizado por los bancos de sangre de donantes voluntarios. Dándole un tratamiento apropiado, la sangre de cordón puede almacenarse a -19°C por 20 años. El banco de sangre de cordón más grande es el New York Blood Centre, con más de 7.000 muestras recolectadas y de donde se han beneficiado más de 200 pacientes de trasplante. Actualmente, el costo es de U\$28.000 para obtener y trasplantar sangre de cordón del New York Blood Centre. Alemania, Francia, Reino Unido, Italia, Bélgica, los Países Bajos y España también han desarrollado servicios de bancos de sangre de cordón.

## Capítulo 9

### Otras alternativas de tratamiento

#### Inductores de hemoglobina fetal

Los científicos están continuamente explorando otros caminos para curar la talasemia –preferentemente por medios no invasivos, con menos riesgos y costos que los métodos actuales-. La mayoría de las nuevas alternativas se han focalizado en reducir el desbalance entre las cadenas de globina. Por ejemplo, se ha identificado un cierto número de drogas que pueden aumentar la producción de otro tipo de cadenas, tales como la cadena  $\gamma$ , la cual, cuando se aparea con las cadenas  $\alpha$ , forma hemoglobina fetal HbF ( $\alpha_2 \gamma_2$ ), reduciendo la cantidad de cadenas  $\alpha$  libres. Estas drogas deprimen la actividad de la médula ósea y estimulan la producción de cadenas  $\gamma$ , e incluyen 5-azacitidina, citosina arabinósida, hidroxiurea, eritropoyetina y derivados de ácido butírico. Tanto la 5-azacitidina como la citosina arabinósida demostraron efectos tóxicos en los pacientes de talasemia, por lo que se ha interrumpido el uso de estas drogas, aunque se están investigando nuevos derivados menos tóxicos. Algún éxito se ha visto con la hidroxiurea y la eritropoyetina, aunque hasta ahora con mayores beneficios en pacientes de talasemia intermedia que en aquellos con talasemia mayor.

Aún no está completamente claro el papel que juegan los derivados del ácido butírico en la estimulación de la síntesis de cadenas  $\gamma$ . Sin embargo, el más eficaz de los butiratos es el butirato de arginina, que se administra en forma endovenosa. Algunos pacientes responden mejor que otros a este tratamiento, por razones que, una vez más, no están completamente claras.

La mejora en el futuro puede recaer en la utilización de combinaciones tales como de butirato arginina e hidroxiurea o butirato arginina y eritropoyetina, a o las tres drogas juntas.

En el caso de talasemia mayor, el objetivo de la utilización de estas drogas consiste en prolongar el intervalo entre transfusiones, mientras que en la talasemia intermedia consiste en evitar o demorar la necesidad de tratamiento transfusional y reducir el dolor óseo asociado a la expansión de la médula ósea.

#### Terapia genética

La cura definitiva para la talasemia mayor requiere de la transferencia de genes sanos dentro de las células progenitoras hematopoyéticas.

acerca

áticas de la médula ósea –una alternativa llamada terapia genética genética o génica-. Durante los últimos 10 años ha habido grandes progresos en el desarrollo de sistemas biológicos capaces de transportar estos genes sanos a las células progenitoras del paciente. En años recientes se han utilizado microorganismos virales (retrovirus) con resultados prometedores. Sin embargo, con estos métodos hay un problema importante que consiste en poder tener certeza de que la producción de las cadenas  $\beta$  resultantes del gen sano que se introduce sean de cantidad y calidad suficiente a largo plazo.

Además, se han planteado preocupaciones sobre la seguridad de la introducción de virus y su posible interferencia con otros genes.

### Diagnóstico pre-implante con HLA compatible

En años recientes, las investigaciones también se han focalizado en una técnica conocida como diagnóstico genético pre-implante o PGD, en la cual el HLA de un niño afectado se compatibiliza con el de un ovocito fertilizado con HLA compatible, libre de talasemia, que luego es implantado en la matriz de una mujer. El nuevo niño/a tendrá una exacta compatibilidad con su hermano para realizar un trasplante de médula ósea. Aunque estos métodos hacen surgir serias disyuntivas éticas, ofrecen nuevas esperanzas para la cura. Además, estos métodos son extremadamente costosos y técnicamente demandantes. Sin embargo, en el futuro cercano los rápidos avances de esta técnica tendrán una mayor disponibilidad.

## Capítulo 10

### Problemas psicosociales

#### El paciente

Como con cualquier otra enfermedad crónica, los pacientes con talasemia mayor enfrentan enormes desafíos. Las exigencias físicas de la enfermedad, así como la falta de conocimiento público en muchos países afectados, resultan en que tanto los pacientes como sus padres y familias experimentan dificultades emocionales al tratar de enfrentarse con la talasemia. En diferentes momentos de su vida, los pacientes pueden experimentar varias emociones, tales como:

Frustración – Desilusión – Dolor - Hostilidad - Depresión – Ansiedad – Miedo a la muerte - Falta de confianza - Aislamiento – Furia – Impotencia – No sentirse querido – Desconfianza – Sentirse sobreprotegido – Baja autoestima y muchos otros.

Por otro lado, los pacientes también experimentan otras emociones positivas, tales como la valentía y un sentido de desafío y tolerancia que los ayuda a madurar con mayor rapidez y a volverse más creativos, valientes, pacientes y confiados.

#### Los padres

Los padres pueden experimentar emociones similarmente negativas y positivas, y además, pueden sentirse responsables o culpables del estado de salud de su hijo. La mayoría entra en shock cuando recibe el diagnóstico. En países donde el conocimiento de la enfermedad y su tratamiento es muy limitado o desconocido, los padres tampoco están preparados para el cuidado intensivo dentro del hogar, lo que constituye una parte esencial del pronóstico de su hijo a largo plazo. El diagnóstico de la talasemia puede también crear una considerable tensión en la relación de pareja, lo que a veces lleva a la separación o al divorcio. Por el contrario, la enfermedad puede también unir más a los padres, quienes mostrarán más determinación a fin de proteger y apoyar a su hijo. De igual manera, sin embargo, los padres pueden centrar gran parte de su atención en preocuparse por el niño recién diagnosticado con talasemia, poniendo trabas en las relaciones con los demás miembros de la familia, en particular otros niños.



## Pacientes y padres

Los sentimientos que experimentan tanto pacientes como padres, combinados con la dolorosa realidad de un tratamiento a largo plazo que va bastante más allá de transfusiones de sangre y quelación de hierro, frecuentemente desembocan en problemas de conducta. Como resultado del estigma social que traen aparejado la talasemia y otras enfermedades genéticas hereditarias, muchos padres pueden mostrarse reacios a discutir el diagnóstico con otros, manteniéndolo en secreto incluso de parientes directos. Aún ahora, en países en los que el nivel y calidad de conocimiento público es alto y los avances clínicos han aumentado la expectativa y calidad de vida de los pacientes con talasemia, pacientes y padres, y muchas veces la familia entera experimentan aún estos sentimientos – al menos hasta que aprenden a aceptar que vivirán con la talasemia, y a enfrentarse con la enfermedad. Se espera un período de duelo tanto por parte de los padres como de los pacientes, y deberían darle lugar hasta que las emociones negativas fuertes se apacigüen, y la enfermedad y su tratamiento logren integrarse a su vida cotidiana. El apoyo profesional durante este periodo puede ser extremadamente valioso.



Sin embargo, la parte triste de la historia se ve en países afectados con recursos limitados, donde pacientes y padres se informan de la enfermedad y su tratamiento y toman consciencia de sus muy limitadas oportunidades de lidiar con el problema. Esto desemboca en sufrimiento de por vida, desesperación, frustración, depresión y aislamiento social. Los pacientes que residen en estos países mueren a edades muy tempranas, a menudo sin un diagnóstico o con un mal diagnóstico, y tratados inapropiadamente o sin recibir tratamiento alguno.



## Información y apoyo

Es importante que los padres que tienen un hijo afectado busquen tantas fuentes de información como les sea posible acerca de la talasemia –en librerías, en Internet, y consultando con otros padres que tengan hijos talasémicos-.

Las Asociaciones Nacionales de Talasemia y la Federación Internacional de Talasemia pueden jugar un rol fundamental, como importante fuente de información y apoyo para los padres, ayudando a fortalecer su confianza en que podrán ayudar a su hijo a vivir y a convivir con la enfermedad. Los padres que están bien informados acerca de la enfermedad, su tratamiento y su prevención tendrán mejor posibilidad de apoyar a su hijo y evitar -si así lo desean-, tener un segundo hijo afectado.

Los médicos son una fuente muy importante de información adicional, así como también de guía y seguridad.

El rol del enfermero es también central. En algunos casos, la relación enfermero/paciente puede ser diferente a la que existe entre médico/paciente. Debido al tiempo compartido con el paciente, generalmente que es mucho, y con periodicidad, el enfermero puede llegar a ser el primero en detectar problemas específicos que pueda estar experimentando un paciente. Más aún, debido al ambiente informal de la unidad de transfusión, el enfermero frecuentemente entra en contacto con la familia y los amigos del paciente, las personas más propensas a estar conscientes de las dificultades que el paciente puede tener durante el tratamiento. A menudo, estas personas podrán brindar dicha información voluntariamente con más facilidad que el paciente. Es esencial, sin embargo, que esta información se le notifique al médico para que pueda efectuar las modificaciones necesarias en el tratamiento.

Dentro del rol que deben desempeñar el médico y el enfermero, una de las áreas más importantes a cubrir es el cumplimiento del tratamiento. Muchos padres y pacientes sugieren que el aspecto más difícil del tratamiento médico en la talasemia mayor es iniciar el tratamiento quelante de hierro. Luego de haberse adaptado exitosamente a las transfusiones mensuales, los pacientes y los padres ahora se enfrentan con otro obstáculo. El personal médico y de enfermería a menudo puede facilitar esta transición considerablemente, lo que resulta en un programa de tratamiento más relajado y exitoso.



## El paciente niño, adolescente y adulto con talasemia mayor

El paciente niño - En sus primeros años, un niño siente el dolor y la incomodidad del tratamiento para la talasemia, aunque no entienda qué es lo que le está ocurriendo. Sin embargo, es también durante este período que el niño desarrolla confianza y seguridad en quien lo cuida.

Es crucial entonces, que los padres acepten la situación tan pronto como sea posible y comiencen a construir una relación fuerte y saludable con el niño que incluya su apoyo durante el tratamiento.

Las dificultades tienden a aparecer más claramente en los niños que titubean, cuando el niño empieza a buscar mayor autonomía, haciendo cosas por sí mismo y tomando la iniciativa. Es en este punto que el niño comienza a tomar consciencia de que está restringido en cuanto a lo que puede hacer y -probablemente de manera más marcada- que no puede hacer lo que hacen otros niños de su edad.

Cuando el niño alcanza la edad para asistir a la escuela, la situación se torna más complicada. Además del dolor y las complicaciones del



tratamiento, el niño toma consciencia de que existen diferencias respecto a los otros niños –particularmente el verse diferente, al haber experimentado los pacientes cambios en su estructura ósea y/o retardo en el crecimiento debido a haber recibido atención médica inapropiado–, lo que puede tener un fuerte efecto negativo en la sensación de bienestar de un paciente joven. Es en esta etapa que los pacientes tienden a mostrarse más enérgicos al momento de exigir explicaciones. Es allí donde los padres y los médicos juegan un rol importante al explicarle al paciente la enfermedad y, de manera muy importante, alentar y apoyar al niño para que se sienta seguro y protegido. Si logran el cometido sin ser sobreprotectores (en especial en el caso de los padres), lo que conlleva otros aspectos negativos, se habrá sembrado para que un niño seguro se convierta en un adolescente seguro y un adulto seguro.

Adolescencia - Probablemente este será el período más difícil – la época en que los jóvenes se encuentran particularmente vulnerables mientras atraviesan la dificultosa transición de la niñez a la adultez. Suele ser durante este período que la perspectiva de toda una vida perdiendo tiempo manejando a la talasemia se vuelve más evidente, pero también es el período durante el cual el paciente tiene que darse cuenta que es él/ella quien tiene el poder de controlar su calidad de vida.

Rebelarse ante una conducta necesaria es tan normal en adolescentes con talasemia como lo es en otros adolescentes. Pero para los pacientes con talasemia, el riesgo es que la rebelión tome forma en el acto de negarse a seguir el tratamiento, en particular, el tratamiento quelante de hierro.

Los padres, los hermanos y el equipo médico, incluyendo a doctores, enfermeros y psicólogos juegan un rol crucial al momento de brindar apoyo a pacientes talasémicos adolescentes a fin de que se sientan seguros, felices, y dispuestos a seguir el tratamiento, recordándoles las consecuencias de no seguir las recomendaciones de su médico. Con el objeto de alentar a los pacientes adolescentes, algunos médicos ponen como ejemplo a pacientes mayores que siguen el tratamiento y viven una vida feliz, saludable y exitosa.

Adultez - Una vez que entran en la edad adulta, los pacientes enfrentan nuevos retos. Por supuesto, ya siendo adultos, los pacientes suelen haber desarrollado la seguridad y la esperanza adicionales de las que carecían cuando niños. Así como sus padres y familias, los pacientes se habrán vuelto más fuertes y sabios, siendo ellos mismos un ejemplo a seguir para los pacientes más jóvenes y sus respectivas familias.

No obstante, a medida que los pacientes empiezan a tomar decisiones respecto a su estilo de vida y carrera, tal vez a iniciar relaciones



a largo plazo o considerar un mayor nivel educativo, empleo, contraer matrimonio y la posibilidad de comenzar una familia, las exigencias del tratamiento pueden tornarse especialmente irritantes. Por lo tanto, los pacientes siguen necesitando un gran aliento para seguir con el régimen del tratamiento –por sí mismos y por parte de quienes los rodean-. El descubrimiento por parte de un paciente que no le es posible ser madre o padre constituye una traba adicional.

Las preocupaciones acerca de la mortalidad continúan siendo un fuerte motivo de estrés, en particular en pacientes adultos que tienen mayor conocimiento de las complicaciones médicas que puede presentar la enfermedad y pueden haber perdido amigos por causa de la enfermedad. Cada uno de los desafíos que aparece en las diferentes edades y tiempos requiere apoyo constante por parte de la familia, los amigos y el equipo médico y, de manera muy importante, la actitud positiva y el esfuerzo de los propios pacientes. La medida en que le vaya bien a un paciente con talasemia mayor, y que desarrolle seguridad y madurez tiene que ver con el nivel de apoyo que recibe – así como la comprensión de que sin el compromiso activo del mismo paciente no hay batalla en la que pueda salir victorioso-.

Siendo que el tratamiento apropiado se encuentre disponible y al alcance del bolsillo y se provea el apoyo adecuado, la mayoría de los pacientes pueden contrarrestar en gran medida los aspectos negativos de vivir con una enfermedad crónica, y cumplir casi todas sus ambiciones y volver realidad sus sueños y deseos.

Lamentablemente, la mayoría de los países más afectados por la talasemia se encuentran en el mundo en desarrollo, donde los recursos son muy limitados, el apoyo a los pacientes que pueden prestar las autoridades nacionales de salud, los padres y el cuerpo médico se ve restringido por tal limitación de recursos, una mala estructura en el área de salud y con prioridades en otras áreas de la salud.

Un rol muy importante de la TIF consiste en promover asociaciones nacionales de talasemia y proveer incentivo y apoyo constante a las autoridades de salud nacionales de los países afectados, a fin de concientizarlos respecto a la problemática y el tremendo impacto que esta enfermedad tendrá en la salud pública de no ser controlada apropiadamente.

# Capítulo 11

## Información adicional

### Expectativa y calidad de vida

Los avances significativos alcanzados en el manejo clínico de la talasemia mayor a lo largo de los últimos 10-20 años han llevado a un aumento impresionante en la expectativa y calidad de vida de pacientes que pueden acceder –o costear– y cumplir con los regimenes de tratamiento recomendados. Sin embargo, incluso en países en los que se encuentra disponible la atención clínica apropiada para todos los pacientes, las complicaciones relacionadas con la sobrecarga de hierro continúan siendo la principal causa de muerte entre los pacientes de talasemia.



Foto de un paciente con permiso

Tanto en el mundo industrializado como el en vías de desarrollo, el cumplimiento del tratamiento quelante de hierro con DFO constituye un factor determinante para la sobrevida del paciente. Pero mientras que en los países en desarrollo el problema que enfrenta la mayoría de los pacientes consiste en poder acceder y/o costear la desferoxamina, en los países desarrollados donde la droga es de fácil acceso para los pacientes, el problema consiste en asegurarse de que los pacientes sigan el difícil y doloroso régimen de tratamiento y hagan uso de la desferoxamina con la frecuencia que deberían.

La investigación publicada en 1996 por A. Piga y colegas indica que la tasa de sobrevida es mayor cuando los pacientes reciben más de 225 infusiones de DFO por año, con lo que la expectativa de vida del paciente se vuelve progresivamente más corta en tanto las infusiones de DFO que se administren sean menores. La importancia de asegurarse que los pacientes adhieran al tratamiento quelante de hierro implica que el equipo médico, los padres y las familias juegan un rol importante apoyando y estimulando a los pacientes.

Autor	Año	Nº de pacientes	Sobrevida en pacientes hipertransfundidos y quelados con DFO
Modell y col	1982	92	el 25% a los 25 años entre los pacientes del Reino Unido nacidos después de 1963 y tratados tanto en unidades especializadas o no; mayor sobrevida entre aquellos que recibieron dosis medias de DFO >4g/semana

Autor	Año	N° de pacientes	Sobrevida en pacientes hipertransfundidos y quelados con DFO
Zurlo y col	1989	1087	84,2% a los 15 años una cohorte nacida entre 1965-69 vs. 96,9% a los 15 años en una cohorte nacida entre 1970-74; pacientes tratados en 7 centros especializados
Brittenham y col	1994	59	el 100% a los 25 años en pacientes bien quelados vs 32% a los 25 años en pacientes con mala quelación, nacidos entre 1963 y 1987; seguimiento periódico por un solo centro
Olivier y col	1994	97	el 91% en el grupo mejor quelado vs 18% en el grupo con quelación peor después de 15 años de tratamiento; pacientes tratados en 3 unidades especializadas
Giardina y col	1996	88	Sobrevida media de 29 años en pacientes nacidos después de 1963 y tratados en un solo centro especializado
Piga y col	1996	257	el 66% de los pacientes a los 25 años nacidos entre 1958 y 1993 y tratados en un solo centro especializado
Borgna-Pignatti y col	1998	1146	el 82% de los pacientes a los 25 años nacidos entre 1970 y 1974 y tratados en 3 centros especializados
Modell y col	2000	796	el 50% de mortalidad antes de los 25 años entre pacientes del Reino Unido tratados tanto en unidades especializadas como no especializadas
Davies y col	2001a	103	El 78% a los 40 años por toda una cohorte nacida entre 1957-97 y el 100% a los 25 años en pacientes nacidos después de 1974; tratados en una sola unidad especializada

*(Advances in experimental medicine and Biology, volumen 509, pág. 125)*

La tabla que se presenta arriba consigna los resultados de la mayoría de los estudios realizados respecto a la supervivencia en la talasemia mayor durante los últimos 20 años. Estos datos indican que quienes padecen talasemia mayor y han sido tratados adecuadamente desde el comienzo, principalmente aquellos nacidos después de 1974, cuando comenzó a surgir el conocimiento acerca del uso del DFO, y aún reciben y adhieren al tratamiento apropiado tienen muy buenas probabilidades de una larga supervivencia así como de una buena calidad de vida. Un factor clave en el mejoramiento del servicio y la calidad de vida para los pacientes de talasemia mayor en muchos países ha sido el establecimiento de un centro médico de referencia especializado, donde los pacientes puedan recibir el tratamiento de mejor calidad. Lamentablemente, sin embargo, queda mucho trabajo por hacer en un número de países en desarrollo para llegar al nivel estándar de atención médica para estos pacientes.

Otras cuestiones que pueden ser una preocupación para los pacientes y/o sus padres son las que se refieren al matrimonio, la familia, la nutrición y la actividad física.

### Dieta y talasemia



En general, los pacientes de talasemia no necesitan seguir una dieta especial. Deberían, sin embargo, evitar comidas ricas en hierro. También es prudente evitar bebidas alcohólicas, o beber sólo moderadamente, ya que en la talasemia el hígado es especialmente vulnerable, tanto porque almacena grandes cantidades de hierro, como por la posibilidad de que los pacientes hayan estado expuestos a la hepatitis (leer más acerca de nutrición en la sección especial).

### El deporte y la talasemia

Los pacientes con talasemia pueden participar en la mayoría de los deportes –con qué frecuencia y qué tipo de deportes dependen del estado clínico de cada paciente-, y contando con asesoramiento médico.

(Foto con permiso)



### Vacaciones y talasemia

TIF ha recopilado una lista de expertos médicos y centros médicos de todo el mundo (disponible en el sitio web de TIF) que pueden brindar tratamiento a pacientes de talasemia mayor. Antes de viajar, los pacientes deberían informarse acerca de la ubicación del centro médico más cercano a su destino, e incluso podrían hacer contacto con los médicos locales de dicho centro antes de emprender el viaje. Los pacientes también deberían asegurarse de recibir todas las vacunas necesarias (siempre con consulta previa a su médico) antes de visitar un país, y

estar al tanto de cualquier infección prevalente en el área que planean visitar (ver recomendaciones de viaje en el sitio web de la OMS). Se deben embalar cuidadosamente todos los medicamentos requeridos para el régimen de tratamiento del paciente, incluidos antibióticos y material estéril, transportándolos en el equipaje de mano.

Los pacientes que planeen visitar la alta montaña deberían tener niveles normales de hemoglobina y darse el tiempo para aclimatarse a mayores altitudes. Los pacientes deberían considerar evitar alturas que superen los 3.400 metros, o asegurarse de recibir una transfusión inmediatamente antes de viajar a mayores altitudes. Con estas salvedades, no hay restricciones respecto a dónde puede viajar un paciente.

## Matrimonio y familia

Ciertamente, los pacientes de talasemia mayor pueden contraer matrimonio y tener hijos. Que sus hijos sean saludables dependerá del estado de su pareja respecto de la talasemia, tanto sea sano, portador o paciente. Si un paciente contrae matrimonio con otro paciente talasémico, todos los niños que nazcan estarán afectados. Si un paciente se casa con un portador sano de talasemia, el 50% de los hijos resultará afectado y el otro 50% serán portadores sanos. Por otro lado, si un paciente contrae matrimonio con una persona que no es portadora, entonces todos (100%) los hijos que nazcan serán sólo portadores sanos.

En resumen, los pacientes que cumplan con los regímenes recomendados de tratamiento pueden vivir una vida casi perfectamente normal y feliz. En Chipre, por ejemplo, el ochenta y tres (83%) de los pacientes talasémicos ha terminado su educación superior, mientras que el veinticinco (25%) se ha graduado de la universidad. El veintidós por ciento (22%) de los pacientes están casados, el 73% de los cuales tienen hijos – algunos de ellos tres o cuatro-. El setenta y nueve por ciento (79%) de los pacientes de Chipre trabaja – en trabajos artesanales, como secretarios y maestros, y como enfermeros, personal médico o paramédico-.



(Foto de una paciente con su bebé sano, con permiso)

# Capítulo 12

## Epidemiología y prevención de la talasemia

### Epidemiología

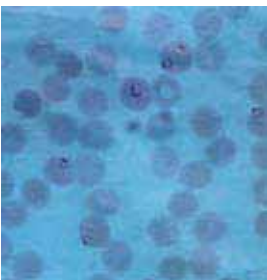
12a

Países afectados por el paludismo antes del establecimiento de los programas de prevención



12b

Parásitos de la malaria (en los GR)



Originalmente se pensó que la talasemia era una enfermedad limitada a la región Mediterránea. Sin embargo, ahora sabemos de su presencia en muchos países del mundo. La talasemia ha sido identificada en todo el sur de Europa, desde Portugal a España, Italia y Grecia, así como también en un cierto número de países en Europa Central y partes de la ex Unión Soviética. La talasemia también afecta a Medio Oriente y llega hasta Irán, Pakistán, India, Bangla Desh, Tailandia, Malasia, Indonesia y el sur de China, así como también a los países de la costa norte de África y de Sudamérica.

La talasemia es particularmente prevalente en áreas donde el paludismo alguna vez fue endémico (ver 12a). El parásito del paludismo es un agente infeccioso transportado por el mosquito anopheles, entra en el cuerpo humano por medio de la picadura del mosquito y causa enfermedad en los humanos atacando a los glóbulos rojos (ver 12b). Se piensa que en áreas donde el paludismo fue endémico, los seres humanos desarrollaron un pequeño reajuste genético que les dio una ventaja sobre aquellos en los que no ocurrió este cambio. Esto se debe a que se produjeron importantes cambios en el medioambiente de los glóbulos rojos después de este cambio genético, que no permitieron que el parásito sobreviviera y se multiplicara. Este reajuste conduce a la  $\beta$ -talasemia menor o al rasgo de  $\beta$ -talasemia.

Se cree que tal como en la  $\alpha$ -talasemia y la drepanocitosis, los portadores del rasgo de  $\beta$ -talasemia tenían mayor capacidad para sobrevivir al paludismo que las personas sanas. El número de portadores aumentó significativamente a través de los años en las regiones del mundo donde el paludismo era endémico, mientras que las personas sanas morían como resultado de la infección por paludismo severa. Aunque en años recientes los programas de erradicación del paludismo llevaron a un extraordinario descenso en la incidencia del mismo, en muchas partes del mundo de todas maneras el tratamiento de la talasemia y otros trastornos severos de la hemoglobina siguen siendo un considerable desafío.

Las migraciones y los casamientos entre grupos étnicos han introducido a la talasemia en –prácticamente–, todos los países del mundo,



incluyendo el norte de Europa, donde la talasemia previamente no existía y donde actualmente se está transformando en un problema de salud pública considerable.

Mientras que hay fuentes confiables que estiman que alrededor del 15% de la población global -80 a 90 millones de personas-, son portadoras de  $\beta$ -talasemia con alrededor de 60.000 nacimientos anuales de niños afectados, en la gran mayoría en los países en desarrollo se da por seguro que estos cálculos están muy subestimados. Todavía no se dispone de datos exactos sobre índices de portadores (frecuencia genética) en muchos grupos poblacionales, particularmente en áreas del mundo donde se sabe o estima que están significativamente afectadas.

De acuerdo con los registros de la TIF, de todas formas, solamente hay registro de alrededor de 200.000 pacientes de talasemia mayor que están vivos y recibiendo tratamiento en todo el mundo -subrayando la triste realidad de que la mayoría de los niños nacidos en países en desarrollo, mueren sin diagnóstico, mal diagnosticados, con mal tratamiento, no tratados o todo a la vez.

El mapa (ver 12c) muestra los países afectados por  $\beta$ -talasemia. Junto con otros trastornos everos de la hemoglobina tales como la drepanocitosis y la HbE/  $\beta$ -talasemia, alrededor del 5% de la población mundial está afectada por estas enfermedades.

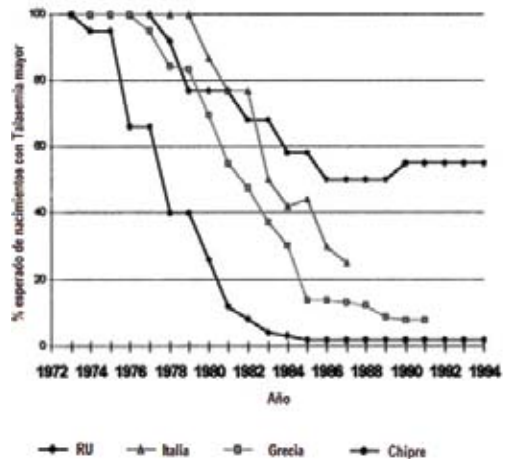
12c



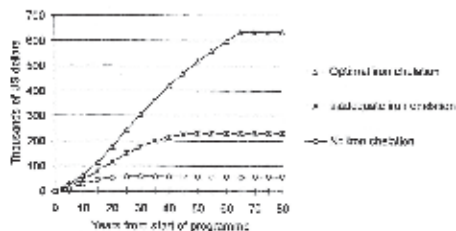
12d De "Lineamientos para el Tratamiento Clínico de la Talasemia" de TIF

## Prevención

La talasemia es una enfermedad que se puede prevenir -un hecho bien demostrado por países tales como Italia, Grecia y Chipre, los cuales estuvieron entre los primeros en establecer exitosos programas nacionales, reduciendo significativamente los nacimientos anuales afectados, en algunos casos a casi ninguno. Por el contrario, en el Reino Unido, donde la calidad de los programas de prevención han estado disponibles por algún tiempo pero donde no había políticas preventivas nacionales, el porcentaje de nacimientos afectados sólo bajó un 50% (ver 12d).







**Figura A Costo anual acumulado de tratamiento por un paciente con talasemia nacido al año**

Los aspectos clave de los programas de prevención más exitosos actualmente forman las bases de los programas en otros países afectados. Estos son:

- Asegurarse de la voluntad y compromiso del gobierno
- Establecer fuertes campañas de educación de salud, obteniendo
  - Concientización del público y de los profesionales de la salud
- Establecer laboratorios de calidad para:
  - Screening y
  - Diagnóstico prenatal y
- Promover servicios de genética y obstetricia

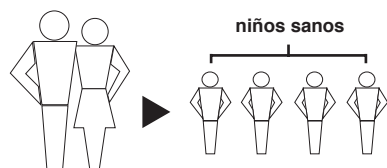
### La importancia de la prevención

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el costo anual de un programa de prevención a nivel nacional, en la mayoría de los países, es aproximadamente igual al costo anual de tratamiento de una cohorte de nacidos afectados en un año. Los costos anuales de prevención son en realidad constantes, mientras que los de tratamiento suben año a año (ver fig. A), por lo cual el beneficio obtenido por un costo constante de un programa de prevención aumenta con cada año de su implementación. Las proyecciones de la OMS en cuanto a los costos de tratamiento han demostrado que sin programas de prevención para limitar el número de nuevos nacimientos de niños afectados, la mayoría de los países se verán imposibilitados de afrontar el suministro de un tratamiento óptimo para todos los pacientes de talasemia. Por lo tanto, es esencial un programa de prevención eficaz con el objeto de alcanzar el costo necesario para el tratamiento de los pacientes existentes, (fig. A).

### Cómo se hereda la talasemia

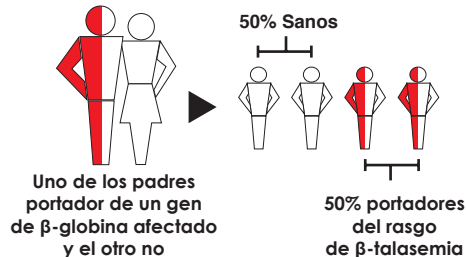
Como mencionamos en el Capítulo 2, el rasgo de la  $\beta$ -talasemia pasa de padres a hijos por un patrón de herencia autosómico recesivo. Cuando un niño es concebido hereda un gen de  $\beta$ -globina de cada padre. Cuando ambos son portadores de genes de  $\beta$ -globina normales o "sanos", el niño heredará dos genes normales de  $\beta$ -globina, tal como se ilustra.

Cuando uno de los padres es portador de un gen de  $\beta$ -globina afectado –el/ella es portador de  $\beta$ -talasemia-, y



**Ambos padres portadores de genes  $\beta$ -globina normales o "sanos"**

Un padre es portador de un gen de  $\beta$ -globina sano normal, cada hijo/a nacido de estos padres tiene 2 de 4 o un 50% de probabilidades de heredar el gen afectado con talasemia del padre portador, tal como se ilustra, y estos niños se conocen como:



- (i) portadores del rasgo de  $\beta$ -talasemia o
- (ii) personas heterocigotas para la  $\beta$ -talasemia o
- (iii) personas con  $\beta$ -talasemia menor

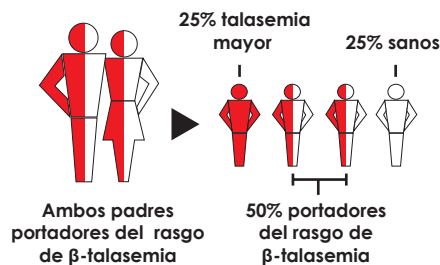
## Acerca de los portadores del rasgo de talasemia

Los portadores del rasgo talasémico no tienen una enfermedad. No tienen síntomas físicos ni mentales y no necesitan una dieta especial ni tratamiento médico. No hay posibilidades de que el trastorno se transforme con el tiempo en una enfermedad severa –en efecto, la mayoría no será consciente de que es portador salvo que se efectúen estudios específicos-. Sin embargo, algunos portadores pueden experimentar una leve anemia, la cual puede ser inadecuadamente diagnosticada como anemia por falta de hierro (ferropenia). Los análisis clínicos pueden fácilmente diferenciarlas. Las mujeres portadoras embarazadas pueden experimentar una anemia moderada que puede manejarse prescribiendo un suplemento de hierro durante el embarazo.

## Porqué es importante saber si eres portador

Aunque ser un portador del rasgo talasémico no tiene efectos adversos sobre la salud, si un portador tiene hijos con otro portador, existen 1 de 4 o un 25% de probabilidades de que el niño/a pueda tener talasemia mayor.

Como se muestra en la figura, cuando ambos padres son portadores, en cada embarazo hay 1 de 4 (25%) de probabilidades de tener un hijo/a con talasemia mayor, 1 de 2 (50%) de probabilidades de tener un hijo/a portador del rasgo para la talasemia y 1 de 4 (25%) de probabilidades de tener un hijo/a completamente sano.



## Otras “hemoglobinas anormales” y trastornos de la hemoglobina

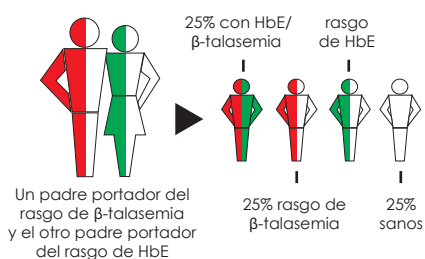
Se ha identificado un cierto número de otros tipos de hemoglobina del adulto “anormales”, que difieren tanto en su estructura como en

su resultado clínico. Estas hemoglobinas anormales se conocen como variantes estructurales de hemoglobina, e incluyen principalmente a la hemoglobina S (HbS), la hemoglobina E (HbE), la hemoglobina C (HbC), la hemoglobina D (HbD) y a la hemoglobina Lepore (Hb Lepore). Se heredan exactamente de la misma forma que se describe para la  $\beta$ -talasemia. Sin embargo, sólo aquellos que heredan Hb Lepore y HbS de ambos padres tienen patologías clínicas significativas. La Hb Lepore se asemeja a  $\beta$ -talasemia de intermedia a mayor y la HbS causa la enfermedad drepanocítica –una severa hemoglobinopatía diferente de la  $\beta$ -talasemia mayor tanto en sus resultados clínicos como en su tratamiento-. No hay enfermedades asociadas con los rasgos de las otras hemoglobinas anormales –HbC, HbD y HbE-, por ambos padres. Sin embargo, estas variantes de hemoglobina pueden combinarse con el rasgo de  $\beta$ -talasemia y producir otros trastornos de la sangre significativos clínicamente relacionados.

### HbE / $\beta$ -talasemia

La HbE es una de las hemoglobinas anormales más comunes, particularmente entre las personas con ancestros del sudeste de Asia, tales como camboyanos, vietnamitas y tailandeses.

Si un padre es portador del rasgo para la  $\beta$ -talasemia y el otro es portador del rasgo para la HbE, hay un 25% de probabilidades en cada embarazo de que el bebé nazca con HbE/ $\beta$ -talasemia.



La **HbE/ $\beta$ -talasemia**, es una anemia moderadamente severa cuyos síntomas generalmente son similares a aquellos vistos en la  $\beta$ -talasemia intermedia, pero que pueden llegar a ser tan severos como los vistos en la talasemia mayor. Este libro trata de los resultados clínicos y la terapéutica de la HbE/ $\beta$ -talasemia .

### Hb Lepore/ $\beta$ -talasemia

La combinación de Hb Lepore con  $\beta$ -talasemia resulta en una severa combinación clínica semejante a la

$\beta$ -talasemia mayor y se hereda de la misma forma que la descrita arriba para HbE/ $\beta$ -talasemia.

### HbS/ $\beta$ -talasemia

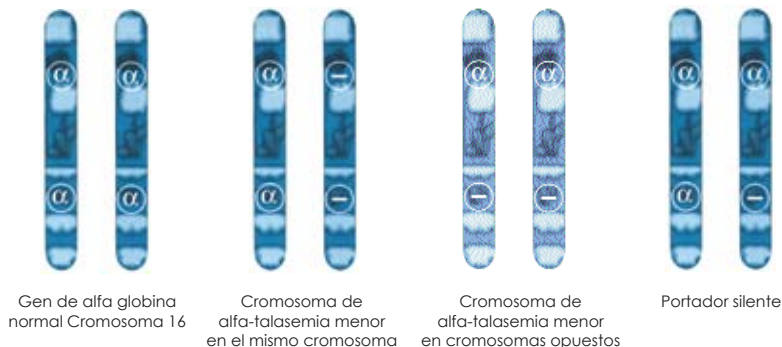
Si un padre es portador del rasgo para la  $\beta$ -talasemia y el otro es portador del rasgo para la HbS, hay un 25% de probabilidades en

cada embarazo de que el bebé nazca con HbS/ $\beta$ -talasemia.

La HbS se encuentra comúnmente en personas cuyos ancestros son africanos o mediterráneos. La severidad de esta patología varía de acuerdo con la cantidad de  $\beta$ -globina normal producida por el gen  $\beta$ . La patología es prácticamente idéntica a la de la drepanocitosis. Cuando el gen  $\beta$  produce algo de  $\beta$ -globina, la patología puede ser menos severa. La información de este libro no se aplica a esta patología. Hay más información disponible en los sitios web de la OMS.

Pueden heredarse otras combinaciones de variantes de hemoglobina tales como  $\delta\beta$ /Hb Lepore y HbO Arab/ $\beta$ , ambas parecidas a la talasemia intermedia, y HbS/HbC, HbS/HbD Punjab y HbS/HbO Arab, todas las cuales son parecidas a la drepanocitosis de severidad variable.

## $\alpha$ -talasemia

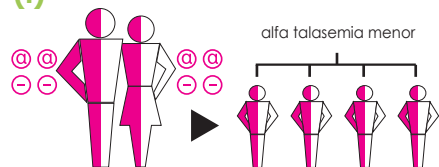


La  $\alpha$ -talasemia es muy diferente de la  $\beta$ -talasemia, y la información contenida en este libro no se aplica a las personas portadoras de  $\alpha$ -talasemia. Hay más información disponible en los sitios web de la OMS.

De todas formas, a continuación daremos algo de información básica sobre su epidemiología y formas de herencia.

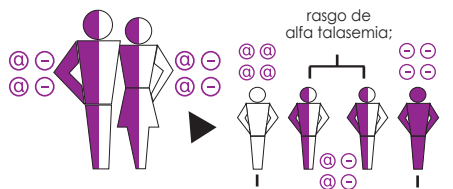
En el mundo hay más de 260 millones de portadores de  $\alpha$ -talasemia, con mayor incidencia en la India, el sudeste de Asia y África, está mucho menos extendida en la región Mediterránea y es muy rara en el norte de Europa.

(i)



Ambos padres portadores de alfa talasemia menor. Los dos genes anormales de cada padre se encuentran en cromosomas opuestos

(ii)

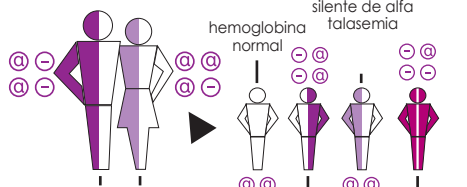


Ambos padres portadores de alfa talasemia menor, con dos genes de alfa globina anormales en el mismo cromosoma.

hemoglobina normal

Hidropesía fetal (alfa talasemia mayor)

(iii)



Un padre portador de alfa talasemia menor con dos genes de alfa globina anormales en el mismo cromosoma & el otro padre es un portador silente con un solo gen de alfa globina anormal en un cromosoma.

hemoglobina normal

rasgo de alfa talasemia;

Enfermedad por Hb H

Al contrario que la  $\beta$ -globina, la  $\alpha$ -globina está formada por cuatro genes: dos en cada cadena del cromosoma 16.

Los rasgos de  $\alpha$ -talasemia se combinan de diferentes formas para producir trastornos de la sangre pasando de leves a severos.

La Hb Bart, síndrome de hidropesía fetal (**ver ii**) es la forma más severa de  $\alpha$ -talasemia -la talasemia homocigota-. Los cuatro genes de  $\alpha$ -globina no son funcionales y no se producen cadenas- $\alpha$ . El trastorno causa una anemia severa al feto que lo lleva a la muerte.

Aunque, con una amplia variación en el resultado clínico, en la mayoría de los casos las personas con la enfermedad de HbH (**ver iii**) son sanas. La única forma severa de la enfermedad por HbH es la hidropesía fetal, una enfermedad muy rara.

### La importancia de $\alpha$ -talasemia en el curso clínico de $\beta$ -talasemia

La presencia del rasgo de  $\alpha$ -talasemia es importante en los pacientes con  $\beta$ -talasemia homocigota, ya que puede reducir el desbalance entre las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  y por tanto causar un resultado clínico de  $\beta$ -talasemia más leve.

### Para saber si eres o no un portador

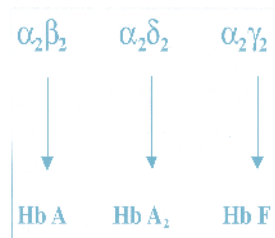
#### Asesoramiento genético

En la mayoría de los casos, simples análisis de laboratorio pueden identificar si una persona es portadora del rasgo talasémico. Sin embargo, antes de llevar a cabo análisis clínicos, es importante que -de ser posible-, las personas reciban asesoramiento genético que les brinde información, consejo y guía sobre la razón por la

cual deben ser estudiados y el significado de los resultados para ellos. De lo contrario, el suministro de esta información debería provenir de un buen programa de prevención de la salud. El asesor en genética debe contar con educación específica, con la posibilidad de tratar aspectos importantes sobre prevención, pero también sobre la enfermedad en sí misma, incluidos:

- Dónde hacerse los estudios
- Cómo interpretar los resultados
- Qué significa ser portador, incluyendo las opciones posibles para dos portadores que están planeando tener hijos o que ya han concebido -parejas de riesgo-

- La naturaleza y el tratamiento de la talasemia mayor o cualquier otro trastorno de la hemoglobina o enfermedad genética
- Un asesor genético debería dar información a las personas y a las parejas, dándoles la posibilidad de decidir por sí mismos la forma de proceder. De todas formas, la asesoría brindada y la decisión tomada por la pareja de riesgo casi siempre están influenciadas por creencias religiosas o culturales. La publicación de TIF "Prevención de la talasemia y otros trastornos de la hemoglobina", Volumen 1, pueden ofrecer al lector información más experta sobre estos temas.



### Análisis clínicos para establecer si se es o no portador de $\beta$ -talasemia

#### Valores hematológicos comúnmente hallados en no portadores (normal) y en portadores de $\beta$ -talasemia menor (rasgo)

No portador (normal)		Portador de $\beta$ -talasemia menor	
Hb	13,5 g/dl	Hb	14,2g/dl
HCT	42%	HCT	42,5%
VCM	88,8 FL	VCM	61,2 FL
HCM	28,5 pg	HCM	20,5 pg
HCMC	32,1 g/dl	HCMC	33,4 g/dl
RDW-CV	13%	RDW-CV	15,90%
		A2	5,3%

Los análisis clínicos para talasemia incluyen un análisis de sangre completo conocido como Hemograma completo, donde se incluye la medición del nivel de hemoglobina y otros parámetros relacionados con el número y el volumen de los glóbulos rojos, conocidos como Volumen Corpuscular Medio (VCM) y Hemoglobina Corpuscular Media (HCM). Por ejemplo, en los adultos, un VCM menor de 80 puede ser indicativo del estado de portador (alternativamente puede indicar deficiencia de hierro, y se realiza otro análisis complementario para determinarlo). El nivel de VCM puede ser menor en los niños y variar de acuerdo a la edad. Asimismo se hace un análisis microscópico de los glóbulos rojos para saber cuál es su tamaño y forma. Los GR de un portador serán de un rojo pálido y de varias formas (poiquilocitosis), (ver 12f) comparados con los glóbulos rojos normales, que son de un rojo más oscuro y de forma redonda y cóncava (ver 12e).

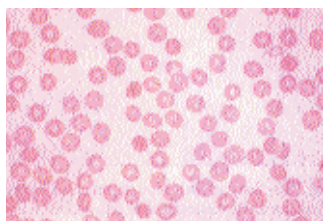
## FORMAS DEL RASGO DE $\beta$ -TALASEMIA

	Anemia	Microcitosis (VCM >80 FL)	HbA2	HbF	Otros
Clásica	O-+	+	>3,5%	1-5%	
$\beta\delta$	O-+	+	<3,5%	5-10%	
Lepore	O-+	+	<3,5%	1-5%	5-10% Hb Lepore
Portador silente	O	O	<3,5%	<2%	

(Procedente de una Conferencia MA, 14 nov.1996)

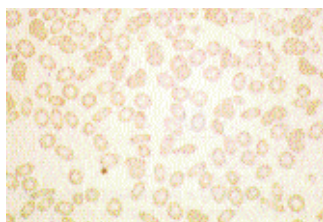
12e

Frotis de un no portador (normal)



12f

Frotis de un portador de  $\beta$ -talasemia



Si otros estudios de laboratorio (tales como la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) y ferritina) excluyen la deficiencia de hierro como la causa de un VCM más bajo, se realizan pruebas adicionales para confirmar la presencia del rasgo talasémico y determinar su tipo. Las pruebas para determinar la presencia del rasgo de talasemia  $\beta$  incluye un proceso conocido como electroforesis de hemoglobina, el cual permite la medición cuantitativa de HbA y HbA2, el componente principal y el secundario –respectivamente–, de la hemoglobina del adulto. Otras hemoglobinas presentes en los glóbulos rojos del adulto, tales como la hemoglobina fetal (HbF) pueden también medirse por electroforesis. En la mayoría de los casos, las pruebas mencionadas son suficientes para determinar si una persona es o no es portador.

La presencia del rasgo de  $\alpha$ -talasemia usualmente se identifica por un proceso de exclusión o deducción. Se asume que las personas que tienen un VCM bajo (no debido a deficiencia de hierro), una electroforesis de hemoglobina normal que no identifica un rasgo de  $\beta$ -talasemia, y que son del origen étnico correspondiente son portadores del rasgo  $\alpha$ -talasemia. En algunas circunstancias, es necesario realizar pruebas de ADN para determinar la presencia o ausencia del rasgo de talasemia  $\beta$  o  $\alpha$ . Se está comenzando a utilizar estas pruebas genéticas más ampliamente para determinarlo.

### Quiénes deben hacerse estas pruebas de sangre

Dada la importancia de la prevención de la talasemia y el hecho de que la enfermedad existe virtualmente en todos los países del mundo, el screening para el rasgo talasémico debería ideal-



mente ser incorporado dentro de un programa de prevención comenzando a edades tempranas, pero ciertamente antes del nacimiento o el embarazo, con el objeto de darle a las personas una opción. Como mínimo el screening debería considerarse:

- a) cuando se sabe que alguien de la familia es portador o paciente y/o
- b) cuando se está o se proviene de países que tienen una alta frecuencia de talasemia

## Consanguinidad

Consanguíneo significa tener sangre similar -por ej. un matrimonio entre parientes cercanos se denomina consanguíneo. En muchos países del mundo se estimula y practica este tipo de matrimonios. Sin embargo, cuanto más cercana sea la relación entre los padres, mayor será el riesgo de que cualquier hijo que puedan concebir tenga un trastorno congénito tal como talasemia.

Una pareja no emparentada tiene alrededor de un 98% de probabilidades de tener hijos sanos. Las parejas que son primos en primer grado tienen alrededor de un 96% de tener hijos sanos. Las parejas que son primos en primer grado y que sus padres o abuelos también son parientes cercanos tienen un 94% de tener hijos sanos.

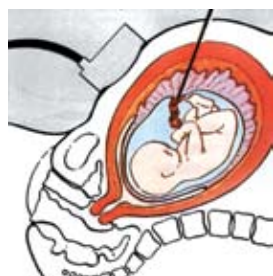
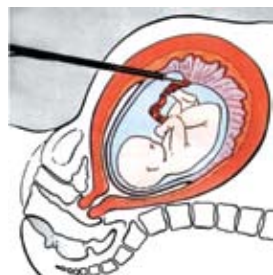
Del mismo modo, el riesgo adicional de tener un hijo afectado cae abruptamente cuanto más distante es la relación entre los padres. Alrededor de 2-3 niños de cada 1.000 nacidos de padres no emparentados tienen un trastorno recesivo. 2-20 niños entre 1.000 nacidos de padres emparentados tienen un trastorno recesivo, dependiendo de la cercanía de la relación entre los padres.

## Opciones disponibles para las “parejas de riesgo”

### Diagnóstico prenatal

Cuando una mujer portadora del rasgo de  $\beta$ -talasemia considera tener un hijo o ya está embarazada, su pareja (si no sabe que es portadora), debería someterse a estudios rápidamente para saber si él también es portador de talasemia. Si ambos son portadores, la pareja puede decidir como proceder para planificar una familia o bien, si ya existe el embarazo puede considerar estudiar al feto para saber si tiene talasemia.

Otras posibilidades para las parejas de riesgo son: separarse, adoptar o la fertilización in vitro con esperma u óvulos sanos. También pueden, por razones religiosas, decidir no saberlo y continuar con el embarazo.



## Pruebas al feto para talasemia

Hay tres tipos de pruebas que pueden determinar si un nonato tiene talasemia:

### (i) Amniocentesis

La amniocentesis se realiza en el segundo trimestre del embarazo, después de alrededor de 15 (18-22) semanas de gestación. Bajo guía ecográfica, un obstetra experimentado inserta una aguja muy fina a través del abdomen de la madre para retirar 2-3 cucharadas de líquido amniótico. Las células fetales (células del nonato) presentes en el líquido pueden luego analizarse en el laboratorio para determinar si el feto tiene o no talasemia

Esta prueba se utiliza cuando el embarazo está muy avanzado. No tiene riesgo significativo para la madre. Sin embargo, la prueba puede causar un aborto – pocos días o semanas después de haber sido realizada-.

### (ii) Cordocentesis

Bajo guía ecográfica, se inserta una aguja muy fina a través del abdomen de la madre dentro del cordón umbilical. Se aspiran alrededor de 2-3ml de sangre y la sangre fetal se separa en el laboratorio. En manos experimentadas se obtiene un 100% de células fetales puras, en la mayoría de los casos, al primer intento. Entre las causas de falla en la obtención de sangre fetal pura se incluye, estadio de gestación inicial, de menos de 18 semanas, obesidad de la madre y placenta posterior. El estadio de gestación inicial es también la causa más importante de las complicaciones serias en la cordocentesis.

El método de detección usual en laboratorio consiste en la separación de las cadenas de globina mediante la electroforesis. El diagnóstico precoz por métodos moleculares prácticamente ha reemplazado a la cordocentesis, la cual ahora se indica principalmente sólo en mujeres embarazadas en estado de gestación avanzado, en las que la prueba de CVS no es concluyente y cuando no se dispone de estudios previos de la pareja de riesgo.

### (iii) Muestra de vellosidades coriónicas (CVS)

La CVS puede ser realizada en cierta forma más precozmente que la amniocentesis, a alrededor de las 10-11 semanas de gestación. Bajo guía ecográfica, el obstetra retira una pequeña muestra de vello coriónico –células que contienen la misma información genética que el feto y las que finalmente forman la placenta-. Las células son retiradas mediante una pequeña aguja insertada a través del abdomen de la madre (transabdominal) o bien un catéter muy fino insertado a

a través de la vagina (transvaginal). Luego se analizan las células en el laboratorio y se realiza el diagnóstico.

Como en la amniocentesis, la CVS no presenta un significativo riesgo para la madre. Sin embargo, también aquí hay un pequeño riesgo de aborto. Si así fuera, puede resultar difícil saber si se debió a la prueba de CVS, porque muchos abortos ocurren naturalmente alrededor de las 12 semanas de gestación.

Puede haber un mayor riesgo de malformación de los miembros del bebé si se realiza la CVS en los estadios iniciales del embarazo –i.e antes de la 8va semana a partir de la última menstruación-. De todas formas, no hay pruebas de ningún mayor riesgo de malformación cuando la CVS se lleva a cabo después del comienzo de la 9na semana a partir del último período menstrual. Por eso es que este procedimiento generalmente se realiza después del comienzo de la 10ma semana después del último período.

### Cómo funcionan las pruebas genéticas

Tanto la amniocentesis como la CVS están basadas en las pruebas de ADN e involucran la identificación o exclusión de una anomalía genética (mutación) presente en los padres –es el medio más preciso para diagnosticar enfermedades hereditarias-. Sin embargo, como en todas las pruebas, hay una posibilidad de error, aunque muy pequeña.

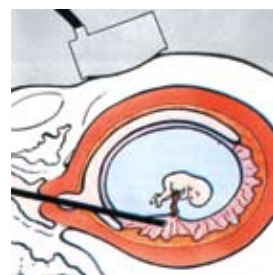
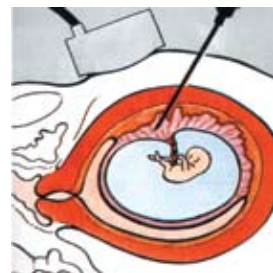
Los genes de las características que heredamos, incluyendo los de la hemoglobina, están hechos de ADN. Cada tejido del cuerpo, incluyendo la placenta del bebé, contiene el patrón completo del ADN de una persona. En el caso de la CVS, por ejemplo, los científicos del laboratorio estudian los genes de hemoglobina contenidos en el ADN de las células del vello coriónico para saber si el bebé será normal, portador de talasemia o si tendrá talasemia mayor. El análisis de la muestra usualmente toma una semana.

### Interrupción del embarazo

Si la prueba muestra que el bebé está afectado, la pareja puede decidir terminar con el embarazo. En estos casos el rol del asesor genético y el obstetra es extremadamente importante. Incluso en esta etapa las parejas toman la decisión de continuar con el embarazo aceptando el tratamiento de por vida del niño afectado. Si la elección es interrumpir el embarazo, de todas maneras, esto se realiza de una o dos formas, dependiendo del tiempo de gestación.

### Interrupción temprana

La interrupción temprana se puede realizar cuando el tiempo de gestación es menor a 14 semanas. La pareja debería estar informada



de que la interrupción no reduce las probabilidades de la mujer de tener otro hijo. Sin embargo, también debería explicárseles de que en cada embarazo concebido por una pareja de riesgo existen las mismas probabilidades de concebir un bebé afectado. Si la pareja desea conocer si los siguientes bebés concebidos tienen talasemia, debe realizarse el diagnóstico prenatal nuevamente.

### **Interrupción tardía**

El procedimiento para interrumpir un embarazo de más de 14 semanas implica inducir el trabajo de parto por introducción de hormonas (prostaglandina) dentro de la matriz. El trabajo de parto puede durar varias horas y el procedimiento afecta mucho más a la mujer que una interrupción temprana. Nuevamente, este tipo de interrupción no afecta las posibilidades de la mujer de quedar embarazada nuevamente.

### **Otras posibilidades**

El diagnóstico prenatal y la interrupción del embarazo son controvertidos. Lamentablemente, sin embargo, la prevención no puede recaer únicamente en la identificación de los portadores y el screening no será eficaz ni exitoso si no hay diagnóstico prenatal ni interrupción del embarazo. Hay otros métodos de prevención en desarrollo, tales como el análisis de células fetales en la sangre de la madre. Esto de todas formas tiene limitaciones, y actualmente no puede ofrecer una alternativa confiable al diagnóstico prenatal clásico. Otra técnica es el diagnóstico genético pre-implante (PGD), el cual involucra el uso de la tecnología de ADN para seleccionar un óvulo sano de una mujer portadora para ser fertilizado en el laboratorio y luego introducido dentro de la matriz. El PGD puede resultar más aceptable para aquellas poblaciones que se oponen a la interrupción del embarazo, y por lo tanto se lo podría utilizar más ampliamente una vez que la técnica se haga menos costosa y tecnológicamente demandante.



## Glosario

<b>ácido desoxirribonucleico</b>	(ADN) cualquiera de los diversos ácidos nucleicos que son la base molecular de la herencia, construido por una doble espiral
<b>ácido fólico</b>	vitamina cristalina del complejo B utilizada para tratar anemias nutricionales
<b>ácido ribonucleico</b>	(ARN)
<b>ácido úrico</b>	producto de deshecho de la disgregación de ácidos nucleicos en las células del cuerpo; una pequeña cantidad también se produce por la digestión de alimentos ricos en ácidos nucleicos tales como hígado, riñones; la mayor parte del ácido úrico producido pasa a los riñones, que lo eliminan por la orina
<b>ADN</b>	ver ácido desoxirribonucleico
<b>agente quelante</b>	cualquiera de los diversos compuestos que se combinan con metales, formando quelatos, incluidos algunos utilizados en medicina para el tratamiento del envenenamiento con metales (ej.: plomo)
<b>agranulocito</b>	glóbulo blanco sin gránulos citoplasmáticos (ver granulocito)
<b>aguda</b>	enfermedad repentina de desarrollo rápido y breve duración (comparar con crónica)
<b>albúmina</b>	cualquiera de las muchas proteínas simples que se encuentran en el plasma de la sangre, músculos, clara de huevo y leche
<b>aldosterona</b>	una hormona esteroide que funciona en la regulación del equilibrio de las sales y el agua en el organismo
<b>aloimmune</b>	producción de anticuerpos contra cuerpos extraños, por ejemplo sangre donada
<b>amenorrea secundaria</b>	cese de la menstruación en mujeres que previamente tenían menstruaciones normales
<b>anafilaxis</b>	hipersensibilidad, por ejemplo, a proteínas o medicamentos que causa shock anafiláctico
<b>anamnésica</b>	segundo aumento rápido de producción de anticuerpos en respuesta a una sustancia inmunogénica después que los anticuerpos séricos de primera respuesta ya no se detectan en la sangre
<b>anemia</b>	trastorno en el cual la sangre tiene deficiencia de glóbulos rojos, hemoglobina o volumen total
<b>anemia de Cooley</b>	(ver Talasemia)
<b>antibiótico</b>	sustancia producida por una sustancia semisintética o esta misma, derivada de un microorganismo y que en solución puede inhibir o eliminar a otro microorganismo
<b>anticuerpo</b>	proteína que actúa contra un antígeno, como parte de la respuesta inmune del cuerpo

<b>antígeno</b>	sustancia con capacidad para estimular una respuesta inmune
<b>antihistamínico</b>	cualquiera de un número de compuestos utilizados para tratar reacciones alérgicas
<b>antioxidante</b>	diversas sustancias (tales como beta-caroteno, vitamina C y alfa-tocoferol) que inhiben la oxidación o reacciones promovidas por el oxígeno y el peróxido que incluyen muchas que se cree que protegen al organismo de los efectos de los radicales libres
<b>antipiréticos</b>	que previene, elimina o alivia la fiebre
<b>antirretroviral</b>	que actúa, se utiliza contra los retrovirus o es efectivo contra los mismos
<b>antiviral</b>	que actúa, se utiliza o es efectivo contra los virus
<b>arritmia</b>	alteración en el ritmo cardíaco por el transcurso del tiempo o por esfuerzo
<b>arteria</b>	vaso con pared muscular que conduce la sangre desde el corazón a través del organismo
<b>asintomático</b>	que no presenta ningún síntoma de enfermedad
<b>autosoma</b>	cromosoma que no es un cromosoma sexual
<b>bacteria</b>	cualquiera de un grupo de procarióticos (es decir, sin núcleo distintivo), unicelular, redondo, espiralado o con forma de bastón, a menudo agrupado en colonias, con capacidad de causar enfermedad
<b>bazo</b>	órgano abdominal involucrado en la disgregación de los glóbulos rojos, filtrado y almacenado de sangre, y producción de linfocitos
<b>bilis</b>	líquido amarillo o verde secretado por el hígado que pasa al duodeno que participa en la absorción de grasas
<b>biliar</b>	de, en relación con, o la transmisión de la bilis
<b>biopsia</b>	extracción y examen de un tejido, célula o fluido de un cuerpo vivo
<b>cálculos biliares</b>	masa dura que se forma en la vesícula o conductos biliares
<b>capilar</b>	el vaso más pequeño
<b>carbohidrato</b>	diversos compuestos de carbono, hidrógeno y oxígeno, incluidos azúcares, almidones y celulosas; la mayoría formada por plantas verdes
<b>célula</b>	la unidad estructural más pequeña de materia viviente capaz de funcionar independientemente, responsable de todas las funciones fundamentales de la vida
<b>célula madre</b>	célula no especializada que da origen a células diferenciadas (célula madre hematopoyética en la médula ósea)
<b>cianosis</b>	decoloración azulada o morada (ej.: de la piel) debido a oxigenación deficiente de la sangre
<b>cigoto</b>	célula que se produce cuando el espermatozoide fertiliza al óvulo



<b>cirrosis</b>	interrupción extendida de la estructura normal del hígado por fibrosis causada por trastornos crónicos diversos que afectan al hígado (tales como el alcoholismo o la hepatitis)
<b>citoplasma</b>	sustancias inorgánicas y orgánicas externas a la membrana nuclear de una célula, que incluyen a las organelas, unidas a la membrana, tales como las mitocondrias y los cloroplastos
<b>citrato</b>	una sal del ácido cítrico
<b>coagulación</b>	el proceso de ponerse viscoso, gelatinoso o sólido
<b>coagulopatía</b>	enfermedad que afecta la coagulación de la sangre
<b>congénito</b>	existente al nacer, adquirido durante el desarrollo en el útero y no por medio de herencia
<b>contaminar</b>	ensuciar, manchar o infectar por contacto o asociación
<b>convulsión</b>	violenta e involuntaria contracción anormal de los músculos
<b>corticoesteroide</b>	cualquiera de una serie de esteroides de la corteza suprarrenal, utilizados especialmente como agentes antiinflamatorios
<b>cromosoma</b>	estructura semejante a un hilo que se encuentra en el núcleo de la célula. Transporta información hereditaria en forma de genes, que gobiernan toda la actividad y función celular.
<b>crónico</b>	enfermedad de larga duración, frecuentemente recurrente en el tiempo, casi siempre con gravedad progresiva (comparar con agudo)
<b>deferiprona</b>	nombre comercial de una droga quelante de hierro de administración oral, fabricada por la compañía farmacéutica Apotex
<b>Desferal</b>	nombre comercial para la desferoxamina fabricada por la compañía farmacéutica Novartis-Pharma
<b>desferoxamina</b>	agente quelante de hierro
<b>diabetes mellitus</b>	trastorno variable del metabolismo de los carbohidratos causado por una combinación de factores de herencia y ambientales y usualmente caracterizados por una inadecuada secreción o utilización de insulina, por excesiva producción urinaria, cantidades excesivas de azúcar en sangre y orina, y por sed, hambre y pérdida de peso
<b>diagnóstico</b>	identificación de una enfermedad por sus signos y síntomas
<b>diástole</b>	expansión o dilatación pasivas rítmicas de las cavidades del corazón durante las cuales se llenan de sangre
<b>DIC</b>	coagulopatía intravascular diseminada
<b>dióxido de carbono</b>	gas pesado e incoloro producto de la respiración animal y sustancias animales y vegetales en descomposición o la combustión de las mismas
<b>disnea</b>	dificultad para respirar
<b>diurético</b>	agente que aumenta o tiende a incrementar el flujo de la orina

<b>edema</b>	excesiva acumulación de fluidos
<b>electroforesis</b>	movimiento de partículas suspendidas a través de un líquido o gel bajo la acción de fuerza electromotriz aplicada a electrodos que se encuentran en contacto con la suspensión
<b>embolia</b>	la súbita obstrucción de un vaso sanguíneo por un émbolo (una partícula anormal, ej.: una burbuja de aire que circula en la sangre -comparar trombo-
<b>embolizar</b>	alojarse en determinado lugar y causar obstrucción
<b>embrión</b>	un ser humano en desarrollo desde su implantación hasta el final de la octava semana de la concepción (comparar feto)
<b>encefalopatía esponjiforme bovina</b>	enfermedad fatal progresiva del sistema nervioso central del ganado vacuno doméstico adulto que se asemeja al scrapie de ovejas y cabras y probablemente sea causada por un prión transmitido a través de los alimentos (también denominada "enfermedad de la vaca loca").
<b>endócrino</b>	la producción de secreciones internas, que se distribuyen por todo el cuerpo por el torrente sanguíneo
<b>endovenoso</b>	por vena
<b>enzima</b>	proteínas complejas que catalizan reacciones bioquímicas específicas a temperatura corporal
<b>enzima de restricción</b>	cualquiera de varias enzimas que dividen al ADN en fragmentos en sitios específicos en el interior de la molécula y que muchas veces se utilizan como herramientas en el análisis molecular
<b>eritroblasto</b>	célula de la médula roja que sintetiza hemoglobina y es un intermediario en la etapa inicial de formación del glóbulo rojo, en términos generales, un ancestro de los glóbulos rojos
<b>eritroblastosis fetal (Enfermedad hemolítica del recién nacido)</b>	enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido que se caracteriza por el aumento de los eritroblastos circulantes ictericia, que ocurre cuando el sistema Rh negativo de una madre produce anticuerpos a un antígeno en la sangre Rh positiva del feto, que atraviesan la placenta y destruyen a los eritrocitos fetales
<b>eritrocitos</b>	glóbulos rojos
<b>eritroderma</b>	enrojecimiento de la piel
<b>eritropoyetina</b>	sustancia hormonal especialmente formada en los riñones que estimula la formación de glóbulos rojos
<b>esplenomegalia</b>	agrandamiento del bazo
<b>estrógeno</b>	sustancia (como hormona sexual) que promueve el ciclo sexual y estimula el desarrollo de los caracteres sexuales femeninos secundarios
<b>extravasacular</b>	fuera de un vaso sanguíneo
<b>febril</b>	fiebre

<b>fenotipo</b>	propiedades visibles de un organismo producidas por la interacción del genotipo y el medioambiente
<b>ferritina</b>	proteína cristalina que contiene hierro que funciona en el almacenamiento de hierro y se encuentra especialmente en el hígado y el bazo
<b>fetal</b>	ver feto
<b>feto</b>	ser humano en desarrollo desde los tres meses después de la concepción hasta el nacimiento (comparar con embrión)
<b>fibrinógeno</b>	proteína plasmática producida en el hígado y convertida en una proteína fibrosa -fibrina- en la formación de coágulos sanguíneos
<b>fibrosis</b>	un trastorno marcado por un aumento en el tejido fibroso
<b>fósforo</b>	elemento no metálico multivalente que se presenta mayormente en forma combinada (P)
<b>gamma globulina</b>	fracción de proteína de la sangre, rica en anticuerpos
<b>gen</b>	unidad funcional de herencia en el ADN o ARN que controla la transmisión y expresión de los rasgos
<b>genotipo</b>	todo o parte de la constitución genética de una persona o grupo
<b>glándula paratiroidea</b>	cualquiera de las normalmente cuatro glándulas endocrinas pequeñas adyacentes a o fijadas a la tiroides, que producen hormona paratiroidea
<b>glándula pituitaria</b>	pequeño órgano endocrino ovalado gris rojizo, muy vascularizado fijado al infundíbulo del cerebro
<b>glándula tiroidea</b>	glándula endocrina de gran tamaño ubicada en la base anterior o en la parte ventral anterior del tórax, produce las hormonas tiroxina y triyodotironina
<b>globina</b>	una proteína incolora que se obtiene de la extracción de hemo de una proteína tal como la hemoglobina
<b>glucosa</b>	azúcar que tiene un grupo carbonil aldehído; dextrógiro dulce, incoloro soluble, que se produce ampliamente en la naturaleza; es la forma usual en que los hidratos de carbono son asimilados por los animales
<b>gram negativos</b>	que no se tiñe de violeta en el frotis cuando se aplica el método de Gram - se utiliza principalmente cuando se hace referencia a ciertas bacterias
<b>gram positivos</b>	que se tiñe de violeta en el frotis cuando se aplica el método de Gram- se utiliza principalmente cuando se hace referencia a ciertas bacterias
<b>granulocito</b>	glóbulo blanco polimorfonuclear (ej.: basófilo, eosinófilo o neutrófilo con granulos citoplasmáticos (ver agranulocito)
<b>grasa</b>	materia aceitosa que constituye la mayor parte del tejido adiposo: clase principal alimento rico en energía
<b>grupo sanguíneo</b>	tipos de sangre (A, B, AB o O) en los cuales pueden separarse las personas de acuerdo con la presencia o ausencia de antígenos específicos

<b>heces</b>	fecal - desecho del organismo que se elimina a través del ano
<b>hem</b>	sustancia rojo oscuro que contiene hierro, presente en la hemoglobina y mioglobina
<b>hematopoyesis</b>	formación de sangre o glóbulos rojos
<b>hemoglobina</b>	(Hb) componente del glóbulo rojo que contiene hierro, que transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos, y está formada por cuatro cadenas de polipéptidos, denominadas alfa, beta, gamma y delta
<b>hemoglobina fetal</b>	hemoglobina consistente en dos cadenas de alfa-globina y dos de gamma-globina, que predomina en la sangre del recién nacido y persiste en mayor proporción en algunos tipos de anemia (ej.: talasemia)
<b>hemolisis</b>	desintegración de los glóbulos rojos, que libera hemoglobina
<b>hemorragia</b>	sangrado considerable o incontrolable
<b>hepatitis</b>	enfermedad que se caracteriza por inflamación del hígado
<b>hepatitis A</b>	suele ser una hepatitis benigna aguda, causada por un virus que contiene ARN, que no persiste en el suero y que se transmite por comida o agua contaminadas con heces infectadas (también hepatitis infecciosa)
<b>hepatitis B</b>	hepatitis que puede ser fatal, causada por un virus con ADN de doble cadena, que tiende a persistir en el suero y se transmite por contacto con sangre infectada u otros fluidos corporales infectados (ej.: durante una relación sexual)
<b>hepatitis C</b>	hepatitis causada por un virus con ARN de cadena simple, usualmente transmitido por el uso de drogas ilícitas, transfusión de sangre o por exposición a sangre o productos de la sangre infectados y que en la mayoría de los casos conduce a infecciones serias
<b>heterocigota</b>	describe a una persona cuyas células contienen 2 alelos diferentes que controlan un rasgo
<b>heterocigótico</b>	con los dos genes en los locus correspondientes en cromosomas homólogos diferentes para uno o más locus
<b>hidropesía fetal</b>	serio y extenso edema del feto
<b>hierro</b>	elemento magnético metálico maleable pesado de color blanco plateado que se oxida fácilmente en la humedad del aire y es vital para los procesos biológicos (es decir, transporte de oxígeno en el cuerpo), cuyo símbolo es: Fe
<b>hígado</b>	órgano glandular grande -el mayor del cuerpo humano-, que secreta bilis y transforma las sustancias que contiene la sangre que pasa por él
<b>hipercalemia</b>	la presencia de una concentración de potasio en la sangre anormalmente alta (también hiperpotasemia)
<b>hiperpotasemia</b>	(ver hipercalemia)
<b>hipertensión</b>	alta presión sanguínea
<b>hipocalcemia</b>	deficiencia de calcio en la sangre
<b>hipogonadismo</b>	deficiencia de la hormona paratiroidea en el organismo

<b>hipotálamo</b>	parte basal del diencefalo que incluye centros vitales reguladores autonómicos (ej.: para controlar la ingesta de comida)
<b>hipotensión</b>	baja presión sanguínea
<b>hipotermia</b>	temperatura corporal inferior a la normal (debajo de 36,6 °C)
<b>hipotiroidismo</b>	actividad deficiente de la glándula tiroidea; también un trastorno corporal resultante, caracterizado por un bajo índice metabólico y pérdida de vigor general
<b>homocigota</b>	término utilizado para describir a una persona cuyas células contienen 2 alelos idénticos que controlan un rasgo hereditario específico
<b>homocigótico</b>	con los dos genes en los locus correspondientes en cromosomas homólogos idénticos para uno o más locus
<b>homólogo</b>	con la misma posición, valor o estructura relativos
<b>hongo</b>	cualquiera de un grupo de organismos parásito que producen esporas
<b>hormona</b>	producto de las células vivas que circula en los fluidos del organismo y produce un efecto específico
<b>ictericia</b>	pigmentación amarillenta de la piel, tejidos y ciertos fluidos del organismo, causada por una producción anormal y secreción de bilis o excesiva disgregación de glóbulos rojos
<b>in vitro</b>	fuera de un organismo vivo y en un ambiente artificial
<b>infectarse</b>	contaminarse con sustancias o agentes que causan enfermedad (ej. tales como una bacteria)
<b>inflamación</b>	respuesta a una lesión caracterizada por enrojecimiento, calor, dolor, hinchazón y, a menudo la pérdida de la función
<b>inmunoglobulina</b>	anticuerpo (abreviatura: Ig)
<b>interferón</b>	molécula antiviral producida por células expuestas a virus, bacterias o drogas antivirales sintéticas
<b>intravascular</b>	en o dentro de un vaso sanguíneo
<b>leucocito</b>	glóbulo blanco
<b>linfocito</b>	células incolores originarias de las células madre, que constituyen las células de la linfa y del sistema inmune y representan el 20-30% de los glóbulos blancos en los seres humanos normales
<b>lumbar</b>	de o relacionado con las lumbares
<b>médula ósea</b>	tejido conectivo blando que se encuentra en las cavidades de la mayoría de los huesos, que se halla en dos formas: médula blanquecina o amarillenta, principalmente consistente de células grasas y se halla mayormente en los huesos largos, y la médula rojiza, donde se producen la mayoría de los glóbulos rojos y los granulocitos. También la sustancia de la médula espinal.

<b>meningitis</b>	enfermedad leve causada por un virus o enfermedad posiblemente fatal, causada por una bacteria, que produce fiebre, cefalea, vómitos y rigidez en la nuca
<b>microbio</b>	microorganismo, germen, especialmente bacteria patógena
<b>microorganismo</b>	organismo de tamaño microscópico o ultra microscópico
<b>miocardio</b>	capa muscular intermedia de la pared del corazón
<b>mitocondria</b>	estructura responsable de producir energía para la célula a través de la respiración celular
<b>mutación</b>	cambio en el material hereditario
<b>neumonía</b>	enfermedad pulmonar causada por infección o irritantes
<b>neurología</b>	estudio del sistema nervioso
<b>núcleo</b>	organela de las células eucariotas, compuesta por el nucleoplasma y red rica en nucleoproteínas encapsulada en una membrana definida, esencial para las funciones celulares
<b>oral</b>	administrado por vía bucal
<b>organismo</b>	un ser viviente, con órganos mutuamente dependientes que cumplen funciones separadas
<b>órgano</b>	estructura formada por células y tejidos que cumple funciones específicas en un organismo
<b>organomegalia</b>	agrandamiento anormal de los órganos (ej. bazo, hígado)
<b>orina</b>	material de deshecho secretado por el riñón, contiene urea, ácido úrico, creatinina, sales y pigmentos
<b>osteoporosis</b>	patología que afecta a los huesos, caracterizada por la disminución de la masa ósea con reducción de densidad y ampliación entre los espacios óseos, produciendo porosidad y fragilidad
<b>ovario</b>	glándula reproductora femenina, de la cual el organismo normalmente presenta un par
<b>oxigenar</b>	administrar oxígeno
<b>oxígeno</b>	gas incoloro, insípido e inodoro que constituye el 21 por ciento de la atmósfera
<b>paludismo</b>	enfermedad aguda o crónica causada por parásitos en los glóbulos rojos, transmitida por un mosquito que pica a una persona infectada
<b>pancitopenia</b>	reducción anormal en la cantidad de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en sangre
<b>páncreas</b>	glándula de gran tamaño situada detrás del estómago, unida al duodeno, que secreta enzimas digestivas y hormonas, insulina y glucagón
<b>parásito</b>	organismo que vive en un organismo huésped, con él o sobre él, normalmente causándole daño, mientras obtiene beneficios de el mismo
<b>patógeno</b>	agente que causa enfermedad (tal como virus o bacteria)

<b>patógeno</b>	agente que causa enfermedad (tal como virus o bacteria)
<b>patología</b>	estudio de la naturaleza esencial de una enfermedad y los cambios estructurales y funcionales que produce
<b>penicilina</b>	mezcla de ácidos antibióticos relativamente no tóxicos con un fuerte efecto contra diversas bacterias
<b>pericardio</b>	saco cónico que envuelve al corazón y las raíces de los grandes vasos
<b>pericarditis</b>	inflamación del pericardio
<b>plaqueta</b>	la célula más pequeña, con forma de disco, liberada desde la médula ósea en la sangre
<b>plasma</b>	líquido amarillo pálido que forma parte de la sangre entera y consiste de agua y constituyentes disueltos incluidas las proteínas, electrolitos, azúcares, grasas, productos metabólicos de deshecho, aminoácidos, hormonas y vitaminas
<b>polimorfismo</b>	capaz de asumir diversas formas
<b>prión</b>	partícula de proteína a menudo considerada la causa de varias enfermedades infecciosas del sistema nervioso
<b>profiláctico</b>	tendiente a prevenir o evitar enfermedades
<b>progesterona</b>	hormona sexual femenina esteroide secretada por el cuerpo lúteo para preparar al endometrio para la implantación y, durante el embarazo, por la placenta, para prevenir el rechazo del embrión o el feto en desarrollo
<b>pronóstico</b>	probabilidad de supervivencia o recuperación de una enfermedad
<b>proteína</b>	grandes moléculas consistentes de cientos de miles de aminoácidos unidos en largas cadenas
<b>pulmón</b>	uno de normalmente dos órganos de los vertebrados de respiración aérea se encuentran en la parte lateral del tórax, utilizados para respirar
<b>radicales libres</b>	átomo o fragmento molecular muy reactivo
<b>refractario</b>	resistente al tratamiento o insensible al estímulo
<b>renal</b>	en los riñones o relacionado con los mismos
<b>resonancia magnética por imágenes</b>	técnica diagnóstica no invasiva que revela imágenes computarizadas de tejidos internos del cuerpo aplicando ondas de radio para medir la resonancia magnética de los átomos del cuerpo (RMN)
<b>retrovirus</b>	cualquiera de un grupo de virus, que contiene ARN (tal como el VIH), y que infecta a las células causando que repliquen el ARN del virus en la producción de ADN
<b>ribavirina</b>	droga sintética antiviral
<b>riñón</b>	uno de normalmente dos órganos que se encuentran cerca de la columna vertebral, que eliminan productos de deshecho del metabolismo
<b>salino</b>	que consiste de sal o que la contiene



<b>sepsis</b>	toxicidad resultante de la propagación de bacterias
<b>SIDA</b>	(virus de inmunodeficiencia adquirida) enfermedad causada por infección con VIH, comúnmente transmitida por sangre o contacto sexual
<b>sífilis</b>	enfermedad crónica contagiosa, en general venérea, produciendo chancros, erupciones y lesiones sistémicas
<b>signo</b>	evidencia objetiva de enfermedad, especialmente si es observada por un médico más que por un paciente u observador lego (comparar con síntoma)
<b>síntesis</b>	combinación de partes para formar un todo, o la producción de una sustancia por la unión o degradación de otras
<b>síntoma</b>	evidencia subjetiva de enfermedad observada por un paciente; en general, algo que indica la presencia de un trastorno físico (comparar con signo)
<b>sistema inmune</b>	protege al organismo de sustancias extrañas
<b>sístole</b>	contracción del corazón que fuerza y mantiene la circulación de la sangre
<b>estreptococo</b>	género de bacterias que incluye importantes patógenos de los humanos y los animales domésticos
<b>subcutáneo</b>	debajo de la piel
<b>siero</b>	parte acuosa de un fluido animal restante después de la coagulación; el fluido amarillo claro que queda del plasma sanguíneo después de la remoción de los factores de coagulación a raíz de la formación de un coágulo (también suero sanguíneo)
<b>taquicardia</b>	latido cardíaco relativamente rápido
<b>tejido</b>	grupo de células, en general de un tipo particular, que junto con su sustancia intercelular forma uno de los materiales estructurales de una planta o animal
<b>testículo</b>	glándula reproductora masculina, que normalmente se presenta en pares
<b>testosterona</b>	hormona masculina producida por los testículos, responsable de inducir y mantener los caracteres sexuales masculinos secundarios
<b>tracto gastrointestinal</b>	tubo digestivo o parte del mismo, tal como intestino o estómago
<b>transfundir</b>	transferir (como en la sangre) a una vena o arteria
<b>tratamiento quelante</b>	uso de un agente quelante para que se una a un metal en el cuerpo, para que este pierda su efecto tóxico o actividad fisiológica
<b>trombo</b>	coágulo sanguíneo formado dentro de un vaso que permanece unido a su lugar de origen (comparar con émbolo)
<b>trombocito</b>	ver plaqueta
<b>trombofilia</b>	predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis - coágulo sanguíneo en un vaso-

<b>úlcer</b>	ruptura de la piel o membrana mucosa con pérdida de tejido de superficie y en general pus
<b>urea</b>	principal componente sólido de la orina de mamíferos y producto final de la descomposición de proteínas
<b>vacuna</b>	preparación de microorganismos vivos o muertos, que se inyecta dentro del organismo para producir o aumentar la inmunidad ante una enfermedad en particular
<b>válvula</b>	estructura capaz de abrirse y cerrarse para detener, comenzar o regular el flujo de líquido (ej. sangre) a través de las venas, el corazón, etc.
<b>vena</b>	vaso que transporta sangre desde los capilares hasta el corazón
<b>vesícula biliar</b>	saco muscular donde se almacena la bilis secretada por el hígado
<b>VIH</b>	(virus de inmunodeficiencia humana) grupo de retrovirus que atacan al sistema inmune, conduciendo al SIDA
<b>virus</b>	cualquiera de un grupo numeroso de agentes infecciosos submicroscópicos, que pueden ser microorganismos extremadamente simples o moléculas extremadamente complejas capaces de causar infecciones en los seres humanos
<b>vitamina D</b>	cualquiera o todas las vitaminas liposolubles químicamente relacionadas con los corticoesteroides, esenciales para la estructura normal de los huesos y dientes
<b>zinc</b>	elemento metálico bivalente cristalino blanco azulado, que es un micronutriente esencial tanto para plantas como animales (Zn)

(Based on definitions found in Merriam-Webster's Medical Desk Dictionary Merriam-Webster, Springfield MA, 1996)

## Información útil

### Dieta y talasemia

#### Reducir el hierro que se absorbe por comida

Aunque en la talasemia la mayor parte de la sobrecarga de hierro se debe a las transfusiones de sangre, también es importante el aumento por absorción de los alimentos. Nuestro organismo sólo absorbe una pequeña cantidad de hierro a partir de lo que ingiere. La cantidad que absorbe es mayor cuando la hemoglobina en la sangre es menor. Las personas con un bajo nivel de hemoglobina, tales como aquellas con talasemia intermedia o con talasemia mayor que no se transfunden regularmente, pueden, por lo tanto, adaptar su régimen alimentario de forma tal que no sólo sea baja la cantidad de hierro de su dieta, sino también en su cuerpo.

En la dieta hay dos tipos de hierro: el hierro que contienen las carnes rojas (hierro de la carne) y el hierro que se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos (de otros orígenes).

#### Hierro de la carne

El hierro de la carne está presente en las carnes rojas, tales como la de vacuno, cordero y cerdo, y las partes oscuras del pollo, así como también en pescados y mariscos tales como sardinas, berberechos y mejillones. El hígado también es una fuente de hierro muy rica. El objetivo es tratar de evitarlos y, de ser posible, sustituirlos con proteína de soja. De todas formas, tampoco es buena idea excluir completamente de la dieta la carne, el pollo y el pescado porque contienen otros nutrientes importantes, sobre todo para los niños. Elija la parte blanca del pollo en lugar de la roja, ya que contiene menos hierro.

Después de una comida con carnes rojas, en promedio nuestro cuerpo absorbe alrededor del 25%. Sin embargo, esto puede variar entre el 10-40%, dependiendo principalmente de si la comida contiene leche o productos lácteos. El calcio presente en la leche, el queso, el yogur y la crema disminuye la absorción de hierro de la carne. Trate de beber un vaso de leche con una comida que contenga carne y utilizar más leche en sus recetas de cocina. Buenos ejemplos son las salsas de queso blanco en la lasaña, mousaka y canelones, añadiendo mucho queso en los spaghetti a la boloñesa y utilizando yogur y leche para cocinar curry. La ingesta de leche debe ser por lo menos de 1 litro diario, particularmente porque también ayuda a prevenir la osteoporosis, como veremos más adelante. Si está preocupado por su peso, las leches semidescremada o descremada son tan buenas fuentes de calcio como las enteras.



### Hierro de otros orígenes

Este hierro se distribuye ampliamente en los alimentos: está presente en los huevos, el chocolate, los cereales, los vegetales, las frutas, los tubérculos (papas y nabos), los porotos y las lentejas. En el Reino Unido muchas comidas están enriquecidas con hierro, tales como los cereales para el desayuno, la harina blanca y el pan. De todas formas, este puede no ser el caso en otros países.



La absorción de este tipo de hierro a través de la ingesta, en nuestro organismo, es mucho menor que la del hierro de la carne, pero puede variar en más de 20 veces, según la composición de los alimentos. Los alimentos que disminuyen su absorción son: (i) los cereales y (ii) los productos lácteos. Las comidas que aumentan su absorción son: (i) las frutas y los vegetales ricos en vitamina C, (ii) la carne, el pescado, los mariscos y las aves y (iii) los pickles, la salsa de soja, el vinagre y el alcohol.

Evitar ingerir este tipo de hierro es muy difícil, porque está presente en la mayoría de las comidas. Sin embargo, puede modificarse la dieta con más alimentos que disminuyen y menos de los que aumentan la cantidad de hierro que absorbe nuestro organismo.

## Comidas que disminuyen la absorción de hierro de la carne

### 1. Cereales

El salvado de trigo, el maíz, la avena, el arroz y la soja disminuyen la absorción de hierro en nuestro organismo y luchan contra el efecto de la vitamina C. Los alimentos ricos en vitamina C aumentan la absorción. Es bueno comer mucha cantidad de cereales en la dieta, pero recuerde no comer cereales enriquecidos con Vitamina C, del mismo modo que el jugo de naranja. Trate de combinar leche con cereales (por ej. sándwich de queso, tostadas francesas, fideos con queso, cereales y leche). En el Reino Unido la ley exige que todas las harinas de trigo, excluidas las integrales, sean enriquecidas con hierro. La fortificación de los cereales para el desayuno es voluntaria. Por lo tanto, sería mejor elegir harina y pan integrales no enriquecidos y observar cuidadosamente la etiqueta de su cereal favorito. Entre los cereales para desayuno no enriquecidos se incluyen a los copos de avena y algunos cereales provenientes de comercios de productos dietéticos, pero siempre mire la etiqueta del producto que elija.

En otros países la harina y los cereales pueden no estar enriquecidos.

La proteína de soja también disminuye la absorción de hierro y puede funcionar bien con varias recetas (ej. spaghetti boloñesa, pucheros y

guisos) y se puede mejorar el sabor agregando especias.

## 2. Té, Café y Especias

El té, el café y algunas especias (ej. el orégano) disminuyen la absorción de hierro. Beba mucha cantidad de té y café diariamente, particularmente con sus comidas. Mejor aún si lo bebe con leche. El té también es una buena fuente de antioxidantes, tal como veremos más adelante.

## 3. Productos lácteos

La leche, el queso y el yogur disminuyen la absorción de hierro en el organismo. El calcio también es importante para la osteoporosis, por lo tanto es bueno incluir la mayor cantidad posible de productos lácteos en su dieta. Las variedades de leche y de queso con menor contenido graso (semidescremada o descremada) tienen la misma cantidad de calcio y pueden ser preferibles si está cuidando su peso. Por lo menos se debería beber 1 litro de leche todos los días.



## Comidas que aumentan la absorción de hierro de otros orígenes

### 1. Vitamina C

La vitamina C está presente en las frutas, los jugos de fruta y los vegetales. Lo mejor es evitar beber jugo de fruta, tal como el de naranja, en su comida o con la tostada de la mañana. En su lugar, la mejor opción es una taza de té o café ya que inhiben la absorción. Como alternativa, tómese un vaso de leche. La cerveza incrementa la absorción de hierro. Por lo tanto es preferible que evite beberla durante sus comidas, pero sí puede beberla sola acompañada con nueces. De todas formas, la fruta y el jugo de fruta son grandes fuentes de antioxidantes y deberían ser tomados solos como colaciones. Los vegetales hervidos contienen menos vitamina C porque se diluye en el agua.

### 2. Carnes, aves, pescados y mariscos

La carne, las aves, el pescado y los mariscos no sólo contienen mucho hierro proveniente de la carne sino que también ayudan a absorber más hierro de otros alimentos. Sin embargo, no sería razonable omitirlos a todos juntos de la dieta ya que contienen otros nutrientes vitales, particularmente para los niños y los adolescentes.

### 3. Pickles, chucrut, salsa de soja y vinagre de alcohol

El chucrut, las cebollitas en vinagre, los nabos y las zanahorias, así como los productos de soja fermentados (por ej. miso y salsa de soja), aumentan la absorción de hierro. La absorción es aún mayor cuando son ingeridos junto con pan u otros productos de centeno.



En general, una dieta con bajo contenido de hierro consistirá de cereales (maíz, harina integral, legumbres) y tubérculos, con muy poca carne, pescado o comidas ricas en vitamina C. Una dieta con moderado contenido de hierro consistirá de cereales y tubérculos, pero también contendrá algunas comidas ricas en vitamina C y carne. Las dietas con alto contenido de hierro consistirán de generosas cantidades de carne, pollo y pescado. También contienen alimentos con alto nivel de vitamina C, tales como los frutos cítricos y algunos vegetales. Una dieta alta en hierro puede pasar a ser moderada consumiendo en forma periódica alimentos que disminuyen la cantidad de hierro que absorbe nuestro organismo, tales como los productos lácteos, los cereales, las legumbres, el café y el té.

## Antioxidantes en los alimentos

Los antioxidantes son importantes en cualquier dieta porque, como su nombre lo indica, previenen al cuerpo del daño oxidativo. De tal manera, desempeñan un papel importante en la prevención de enfermedades tales como la enfermedad cardíaca coronaria y el cáncer.

En la Talasemia, por el exceso de hierro en el cuerpo, hay mayor riesgo de daño oxidativo. En este artículo, la autora se centrará en los cuatro principales antioxidantes: Vitamina E, Vitamina C, Carotenoides y Flavonoides.

### 1. Vitamina E

La vitamina E es el antioxidante más importante de la dieta. En varios estudios se ha descubierto que muchos pacientes con Talasemia tienen menores niveles de vitamina E en la sangre comparados con quienes no la padecen. Esto puede deberse tanto a que estos pacientes no ingieren una cantidad suficiente de vitamina E en su dieta, o bien a que sus necesidades son mayores. En muchos estudios, cuando se administraba vitamina E como suplemento, mejoraban sus niveles en sangre. Sin embargo, aun cuando su médico o nutricionista le recomiende que tome un suplemento, la mejor vía de entrada de cualquier vitamina a su organismo es a través de los alimentos.

La vitamina E es liposoluble, lo que significa que está presente en los alimentos que tienen una alta cantidad de grasa. Las mejores fuentes de vitamina E son los aceites vegetales (aceite de oliva, girasol, palma y soja). Probablemente el mejor es el aceite de oliva, porque el tipo de grasa que contiene puede ayudar a prevenir la enfermedad cardíaca. En los países mediterráneos, donde se utiliza mucho el aceite de oliva (Grecia, Portugal, España e Italia), la enfermedad

cardíaca es menor que en el norte de Europa. Sin embargo, debemos recordar que la vitamina se destruye lentamente con la fritura.

Por lo tanto, la mejor manera de obtener el máximo rendimiento del aceite de oliva consiste en incorporarlo a los alimentos hacia el final de la cocción o incluso después, como aderezo. El aceite de oliva mezclado con limón, por ejemplo, puede ser un delicioso aderezo para el pescado, pollo, verduras cocidas y ensaladas. Si le gusta el sabor intenso elija el aceite de oliva extra virgen y trate de utilizarlo como aderezo, o experimente con las variedades más refinadas si desea usarlo para cocinar. El ghi (manteca clarificada utilizada en la cocina de la zona de India, Pakistán y Bangla Desh) también contiene vitamina E, pero dado que el aceite de oliva tiene beneficios adicionales para la salud, puede tratar de incorporarlo a sus recetas culinarias.

Otras fuentes de vitamina E son los productos lácteos, los cereales, los frutos secos, los huevos y la carne. Estos son particularmente buenos no sólo porque contienen vitamina E, sino porque también inhiben la absorción de hierro de los alimentos en el organismo y además contienen mucho calcio, el cual puede prevenir la Osteoporosis (huesos frágiles). Puede tratar de utilizar la leche para cocinar o beber un vaso con la comida. La leche descremada tiene niveles más bajos de vitamina E que la leche entera, aunque la cantidad de calcio es la misma.

## 2. Vitamina C

La vitamina C aumenta la absorción de hierro de otros orígenes. Por lo tanto, aunque la vitamina C es un antioxidante muy poderoso, debería limitarse el uso de muchos alimentos que contienen vitamina C en combinación con los alimentos que son de alto contenido de hierro de otros orígenes. Esto es particularmente importante para las personas con talasemia intermedia que no se transfunden periódicamente.

Es necesario recordar que el hierro de otros orígenes está ampliamente distribuido en la dieta, estando presente en los huevos, el chocolate, los cereales, las verduras, las frutas, los tubérculos (papas, nabos), los porotos y las lentejas.

En el Reino Unido hay varios alimentos enriquecidos con hierro, tales como los cereales para el desayuno, la harina de trigo y el pan, aunque esto puede no ser el caso en otros países.

La vitamina C se encuentra principalmente en frutas, jugos de frutas y hortalizas. Se recomienda la ingesta de fruta o un vaso de jugo de frutas por separado, entre comidas, en lugar de durante o inmediatamente después de las comidas. Los profesionales de la salud



recomiendan a la gente que consuma a diario 5 raciones de frutas y hortalizas.

Algunos ejemplos de lo que constituye una porción: un vaso de jugo de fruta, una porción de fruta tal como una manzana, pera, banana, naranja, la mitad de un pomelo, un tomate, una porción de verduras tales como zanahorias, calabacines, chauchas o una ensalada pequeña.

La vitamina C es soluble en agua, por lo cual si hierva los vegetales ésta se perderá en el agua. Un cocido suave al vapor las preserva mejor. Los vegetales cocidos, condimentados con aceite de oliva y limón pueden ser una colación muy sabrosa o una comida liviana. La vitamina E y la vitamina C son más eficaces cuando están juntas, así que recuerde aderezar sus verduras con aceite de oliva.

### 3. Carotenoides

Las fuentes de carotenoides más comunes de la dieta son: las zanahorias, la calabaza, el maíz, los tomates, la papaya, las naranjas y las verduras de hoja verde oscura. La mayoría de estos alimentos son ricos en vitamina C y por lo tanto vale la salvedad indicada arriba. Vale la pena señalar que la absorción de carotenoides de la dieta es mucho mayor cuando el alimento contiene grasa o aceite. Por lo tanto ¡seguir añadiendo aceite de oliva! Los carotenoides se destruyen a altas temperaturas. Por eso, si puede, la cocción se debe realizar a temperatura baja y durante un tiempo corto.

### 4. Flavonoides

Estos se encuentran en el té, el vino tinto, la fruta y las hortalizas. ¡Qué mejor excusa para incluir una copa de vino tinto en la comida! Si es la ocasión no lo amerita ¡tome una taza de té con la comida! El té no sólo le dará cantidades de antioxidantes, sino que también inhibe la absorción del hierro de los alimentos, especialmente si lo toma con leche. Trate de tomar varias tazas de té al día. Recuerde, que necesitamos alrededor de 8 vasos de líquido al día para estar bien hidratados.

## Resumen

- La vitamina E se encuentra principalmente en los aceites vegetales tales como el de oliva y el de girasol. El mejor es el aceite de oliva, probablemente porque ayuda a proteger contra la enfermedad cardíaca. Agréguelo hacia el final de la cocción, después que la comida está cocida o en verduras crudas, porque la temperatura puede destruir la vitamina.
- La vitamina C está presente en las frutas y las hortalizas. Si tiene

talasemia intermedia y no se está transfundiendo, es mejor no consumir muchas en combinación con los alimentos que tienen alto contenido de hierro no derivado de la carne. Puede comer frutas y verduras entre comidas. Añada el aceite de oliva a las verduras ya que la vitamina C y la vitamina E son más eficaces cuando están juntas.

- Los carotenoides se encuentran en las zanahorias, las calabazas, el maíz, los tomates, las papayas, las naranjas y los vegetales de hoja verde oscura. Como estos alimentos también tienen alto contenido de vitamina C, nuevamente también se aplica la salvedad anterior y el comentario sobre el aceite de oliva.
- El té y el vino tinto contienen flavonoides y también son antioxidantes. Además, el té inhibe la absorción de hierro.

Dra. Dona Hileti-Telfer  
Nutricionista Senior  
Great Ormond St. Hospital for Sick Children  
Londres



## Medición del contenido de hierro cardíaco por T2\*

El T2\* es una medición de tiempo que puede reflejar el contenido de hierro en el tejido. La medición por T2\* se obtiene por imágenes tomadas de un equipo Resonador Magnético de Imágenes estándar (RMN).

El resonador utiliza fuertes ondas de magnetismo y radio para reproducir las imágenes de los tejidos corporales. Detecta diferencias en las propiedades magnéticas del cuerpo y las convierte en imágenes que los médicos pueden utilizar para diagnosticar diversas enfermedades. La sobrecarga de hierro causa cambios en las propiedades magnéticas de los tejidos, disminuyendo los valores del T2\*. La medición cardíaca por T2\* es importante porque se ha descubierto que los pacientes con un valor de T2\*, por ejemplo, menor de 20 milisegundos (1 milisegundo es 1/1.000 de un segundo) tienen mayor riesgo de tener problemas cardíacos relacionados con sobrecarga de hierro que aquellos que tienen un valor de T2\*, por ejemplo, mayor de 20 milisegundos.

La prueba de T2\* toma 45 minutos de tiempo de exposición en un resonador cerrado. Se coloca al paciente en una camilla fijándose unos electrodos especiales en el pecho para monitorear su ritmo cardíaco. Asimismo se le proveen auriculares con micrófono para que pueda comunicarse con el técnico. La mesa se introduce lentamente dentro del resonador, a fin de que todo el cuerpo del paciente quede completamente dentro del túnel (el resonador consiste en un cilindro profundo): Durante la exposición, el paciente debe mantenerse muy quieto y escuchar las indicaciones de inhalar/exhalar brevemente a fin de realizar las mediciones. El resonador emite diversos ruidos mientras se toman las mediciones, pero los oídos del paciente están protegidos por los auriculares. El estudio es completamente no invasivo e indoloro.

Más aún, como el resonador toma imágenes del corazón en funcionamiento mientras mide el T2\*, también se puede evaluar la función cardíaca. Se considera que la medición de la función cardíaca por medio de la resonancia magnética es más certera que las mediciones realizadas por la ecocardiografía común. La resonancia también puede medir el tamaño y el funcionamiento del ventrículo derecho, la cavidad del corazón que bombea sangre a los pulmones. Los pacientes con talasemia corren el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar (alta presión sanguínea en los pulmones), lo cual puede causar el agrandamiento del ventrículo derecho del corazón. A su vez, esto puede reducir la eficacia de la acción cardíaca de bombeo.

Los científicos involucrados actualmente están trabajando en el proceso de confirmación de la información anterior proveniente de observaciones clínicas, con el apoyo de TIF y NIH de los Estados Unidos de América.



## Tablas

### A MANEJO DE LOS PACIENTES CON TALASEMIA MAYOR

#### ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO TRANSFUSIONAL

CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y DEFINIR EL PRONÓSTICO POSIBLE

Recuento de Sangre Completo  
HEMOGLOBINA Y ELECTROFORESIS  
CROMATOGRFÍA LIQUIDA DE ALTO RENDIMIENTO  
ESTUDIOS MOLECULARES (para identificar las mutaciones de  $\alpha$ - y  $\beta$ -, y la presencia de Xmn1)

ANTES DE COMENZAR A TRANSFUNDIR DEFINIR CRITERIOS DE LABORATORIO Y CLINICOS:

Nivel de Hb < 7 g/dl (en dos ocasiones > separadas por dos semanas) y/o observaciones clínicas (aunque la Hb > 7 g/dl)

- CAMBIOS FACIALES
- CRECIMIENTO LENTO
- FRACTURAS ÓSEAS

Una vez confirmada la decisión de comenzar a transfundir se realizará lo siguiente:

Extensas investigaciones de laboratorio:

Genotipo del grupo sanguíneo, nivel de Ferritina sérica, pruebas de la función hepática, perfil bioquímico completo, Serología para VHB, VHC, y CMV

SI LA SEROLOGÍA ES NEGATIVA PROCEDER A VACUNAR CONTRA EL VHB

SI LA SEROLOGÍA ES POSITIVA PROCEDER CON PRUEBAS ESPECIALIZADAS PARA VHB y/o VHC Y/O VIH

### B MANEJO DE LOS PACIENTES CON $\beta$ -TALASEMIA MAYOR

#### TRATAMIENTO TRANSFUSIONAL

Para la sangre:

- Colectada de donantes voluntarios, no remunerados:
- Estudiada para VHB, VHC, VIH y Sífilis
- Empaquetada como concentrado de glóbulos rojos
- Enriquecida con anticoagulantes y nutrientes para mantener la calidad de los glóbulos rojos
- Filtrada (preferentemente antes de almacenar) y lavada

Para el paciente:

- a) Antes de cada transfusión: pruebas para nuevos anticuerpos
- b) Calcular el volumen necesario
- c) Transfundir 10-15ml de GR/kg/peso corporal
- d) Durante 3-4 horas
- e) 2-5ml de GR/kg/hora para pacientes con Problemas Cardíacos

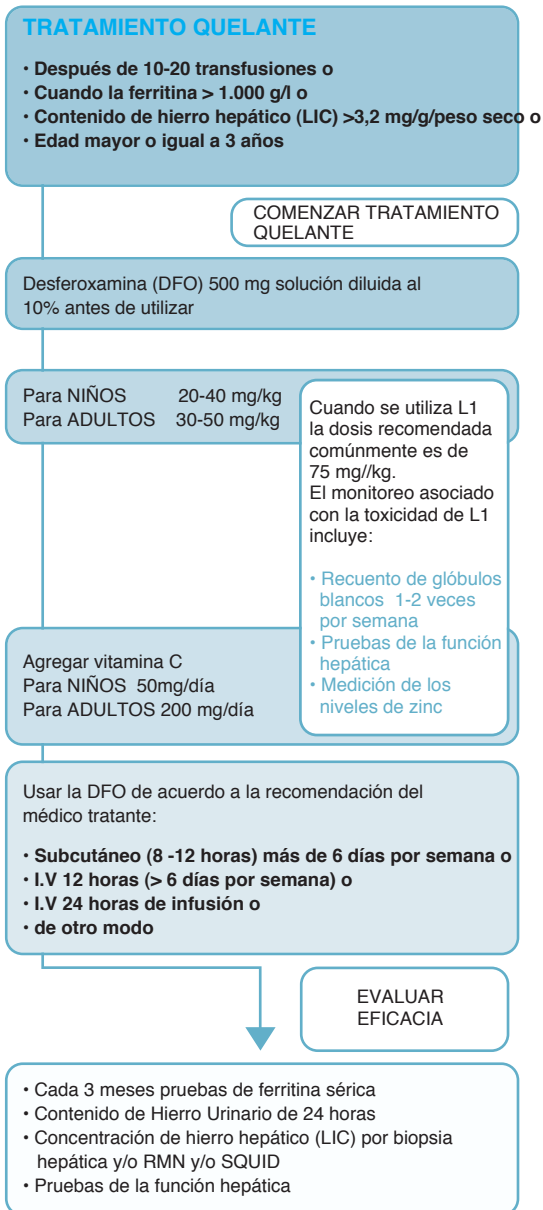
Nivel de Hb 9-10,5 g/dl (pre transfusión)  
Nivel de Hb hasta 15 g/dl (post transfusión)

MONITOREAR, REGISTRAR Y TRATAR LAS REACCIONES TRANSFUSIONALES ASOCIADAS

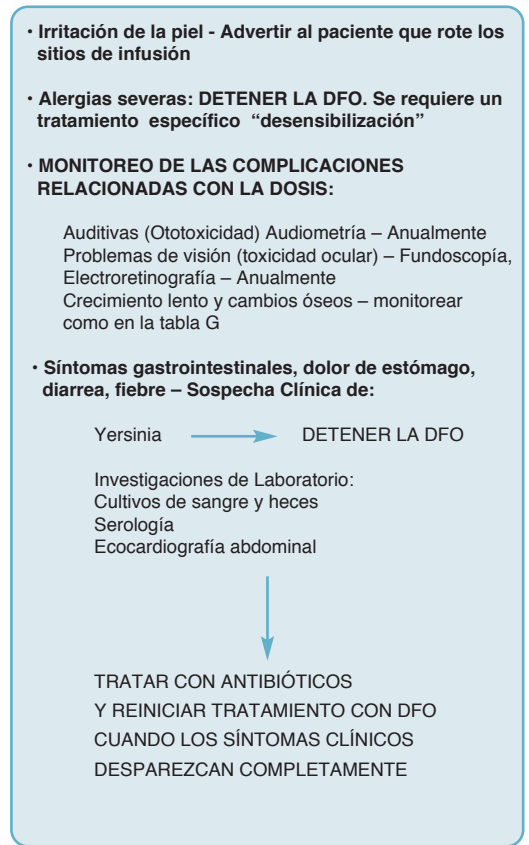
EVALUAR LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO TRANSFUSIONAL:

En pacientes no esplenectomizados el descenso del nivel de Hb no debe exceder 1,5g/dl/ por semana, y 1g/dl por semana en aquellos esplenectomizados

**C** MANEJO DE LOS PACIENTES CON  $\beta$ -TALASEMIA MAYOR



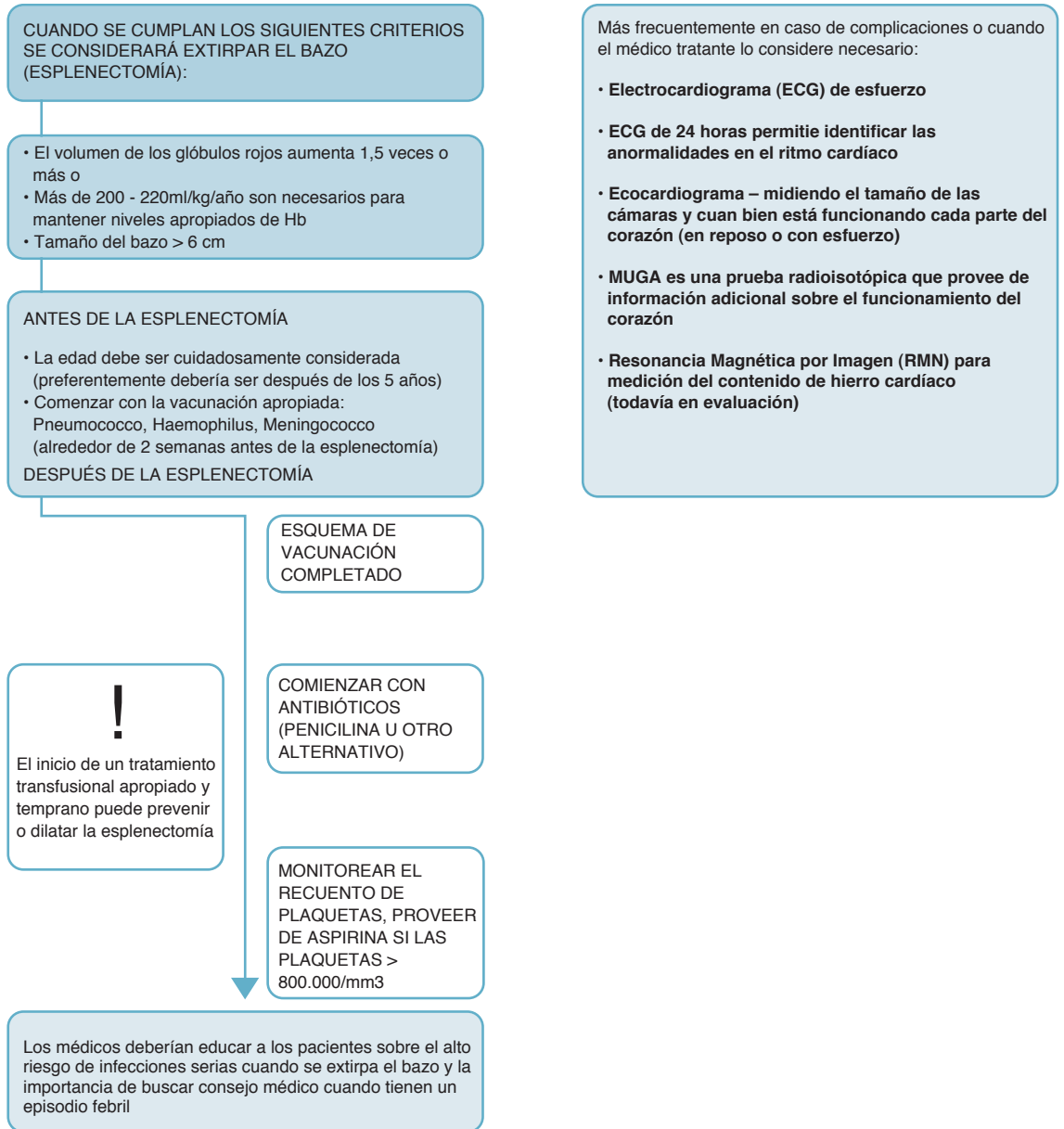
**D** MONITOREANDO Y SEÑALANDO EFECTOS ADVERSOS/REACCIONES/COMPLICACIONES ASOCIADAS CON DFO



EMBARAZO: cuando se confirma suspender DFO

## E MANEJO DE LOS PACIENTES CON HIPERESPLENISMO

## F EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA COMPLETA ANUALMENTE



- Más frecuentemente en caso de complicaciones o cuando el médico tratante lo considere necesario:
- **Electrocardiograma (ECG) de esfuerzo**
  - **ECG de 24 horas permite identificar las anomalías en el ritmo cardíaco**
  - **Ecocardiograma – midiendo el tamaño de las cámaras y cuan bien está funcionando cada parte del corazón (en reposo o con esfuerzo)**
  - **MUGA es una prueba radioisotópica que provee de información adicional sobre el funcionamiento del corazón**
  - **Resonancia Magnética por Imagen (RMN) para medición del contenido de hierro cardíaco (todavía en evaluación)**



**G** MANEJO DE LOS DESÓRDENES  
ENDÓCRINOS Y ÓSEOS EN  
TALASEMIA MAYOR

**PARA CRECIMIENTO:**

Medir la altura (sentado y parado) - Cuatro veces al año

**DESARROLLO SEXUAL:**

- (i) TANNER CADA 6 MESES DESDE LOS 10 AÑOS
- (ii) FSH, LH (Hormonas) – cada 6 meses
- (iii) Estradiol, testosterona (Hormonas) – cada 6 meses

**DIABETES:**

- (i) Medición de la glucosa en sangre y en orina en cada visita
- (ii) Prueba de Tolerancia a la Glucosa (GGT) – ANUALMENTE

**HIPOTIROIDISMO:**

T4, TSH – CADA 6 MESES

**HIPOPARATIROIDISMO:**

- (i) Ca, PO4 – CADA 3 MESES
- (ii) PTH y vitamina D si Ca está bajo

**HUESOS:**

- (i) EDAD ÓSEA (radiografías de rodillas y muñecas). Al comienzo del tratamiento y 1-2 veces al año hasta completar el crecimiento
- (ii) DEXA – Densitometría ósea - para osteoporosis – anualmente después de los 8 años de edad
- (iii) Radiografía de columna – anualmente hasta completar el crecimiento

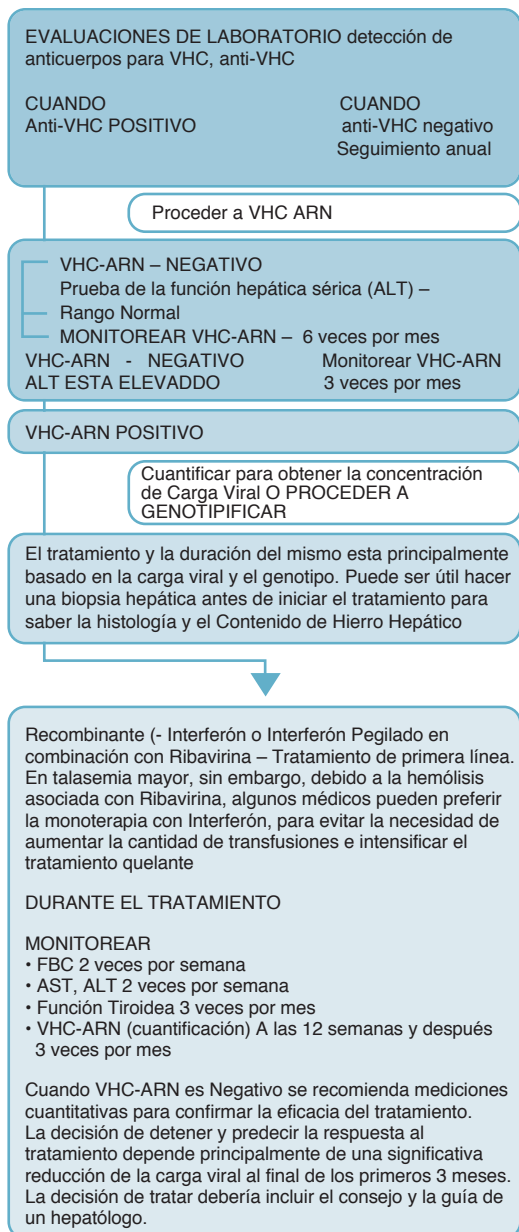
**H** MONITOREANDO LA EFICACIA DEL  
TRATAMIENTO CON DFO

Ferritina Sérica Hierro Hepático	< 1000µg/L o 3,2 - 7mg/g peso seco	Continuar y reducir sólo si el índice terapéutico es <0,025
Hierro Hepático	< 3,2mg/g peso seco	Puede considerarse detener el uso de DFO y reevaluar después de 6 meses
Ferritina Sérica Hierro Hepático	> 2000µg/L 7 - 15mg/g peso seco	Aumentar la dosis o la frecuencia
Ferritina Sérica Hierro Hepático	Persistentemente > 2500µg/L > 7mg/g peso seco	24 horas de infusión DFO intravenosos o 24 horas subcutáneo continuo, pueden ser eficaces para reducir la ferritina y el LIC

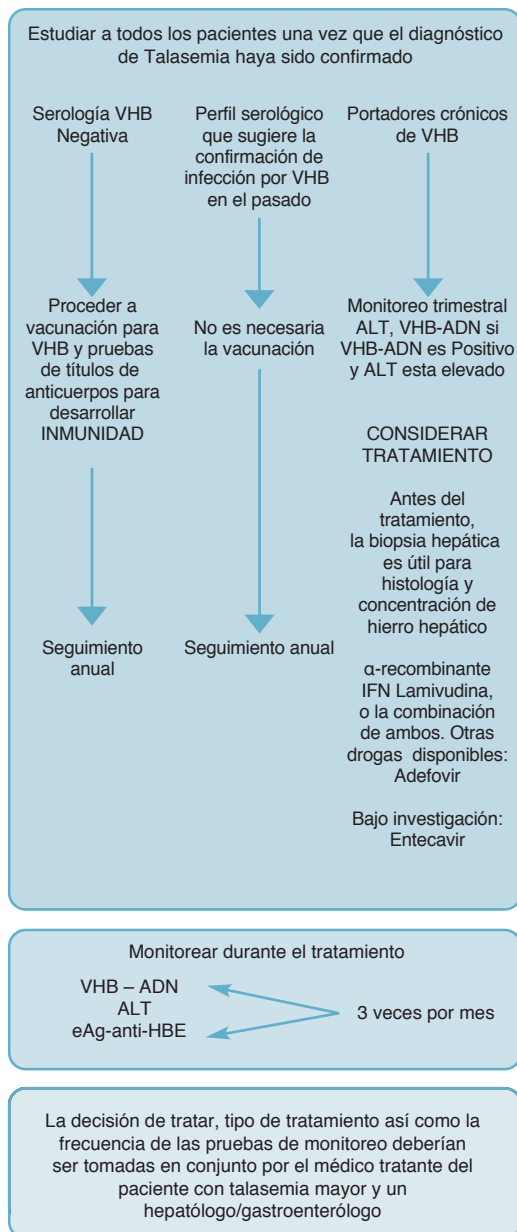
\* Se debe tener cuidado de no exceder la dosis máxima recomendada cuando sea necesario aumentarlas

(De «Current Strategies and perspectives of Thalassaemia treatment» - Dr. J. Porter

## I MONITOREO DE LA INFECCIÓN POR HEPATITIS C (VHC)



## J MONITOREO DE LA INFECCIÓN POR HEPATITIS B (VHB)





## Abreviaturas, unidades y medidas utilizadas en el libro

### UNIDADES UTILIZADAS:

<b>VOLUMEN DE SANGRE:</b>	mililitros (ml) 1/1.000 de un litro
<b>HEMOGLOBINA:</b>	gramos por decilitro (g/dl) decilitro = 1/100 de 1 litro
<b>PESO:</b>	kilogramos (kg)
<b>DOSIS DE LA MAYORIA DE LAS DROGAS:</b>	miligramos (mg) (DFO,L1) 1/1.000 de un gramo
<b>FERRITINA</b>	microgramos (g/L) 1/10.000 de un gramo por litro

### ABREVIATURAS COMUNES

<b>B19:</b>	Parvovirus B-19
<b>VEB:</b>	Virus Epstein Ban
<b>HIERRO:</b>	Fe
<b>Virus por HEPATITIS B:</b>	VHB
<b>Virus por HEPATITIS C:</b>	VHC
<b>Virus de Inmunodeficiencia Humana:</b>	VIH
<b>Aminotransferasa alanina sérica:</b>	ALT/prueba de la función hepática
<b>Aminotransferasa aspartato sérico:</b>	ALT/prueba de la función hepática
<b>HEMOGLOBINA:</b>	Hb
<b>VHA:</b>	Virus por Hepatitis A
<b>GLÓBULOS ROJOS:</b>	GR
<b>RMN:</b>	Resonancia Magnética por Imagen

## Páginas Web útiles:

- <http://www.thalassaemia.org.cy>

Incluye lo siguiente:

1. Asesores Científicos
2. Colaboradores Científicos
3. Asociaciones de Talasemia Nacionales
4. Material Educativo
5. Próximos Eventos

## Información para viaje:

Viajes Internacionales y Salud 2002 Preparado por la OMS

- <http://www.who.int/ith>
- e-mail: [cdsdoc@who.int](mailto:cdsdoc@who.int)

## OMS: Organización Mundial de la Salud

OMS Ginebra Sede Central

- <http://www.who.ch>

OMS África Oficina Regional

- [www.whoafr.org](http://www.whoafr.org)

OMS Europa Oficina Regional

- [www.who.dk](http://www.who.dk)

OMS Sudeste de Asia Oficina Regional

- [www.paho.org](http://www.paho.org)

OMS Mediterráneo Oriental Oficina Regional

- [www.who.sci.eg](http://www.who.sci.eg)

OMS Pacífico Occidental Oficina Regional

- [www.who.org.ph](http://www.who.org.ph)

## VIH y Hepatitis

- [www.hivandhepatitis.com](http://www.hivandhepatitis.com)



### **VIH**

- [www.who.int/hiv\\_aids/first.html](http://www.who.int/hiv_aids/first.html)

### **ICBS: International Consortium of Blood Safety**

- [www.icbs.com/about/htm](http://www.icbs.com/about/htm)

### **ISBT: International Society for Blood Transfusion**

- [isbt@eurocongress.com](mailto:isbt@eurocongress.com)

### **Blood Safety**

- [www.int/health\\_topics/blood\\_safety/en](http://www.int/health_topics/blood_safety/en)

### **Interactive Groups for Discussions**

- <http://groups.msn.com/thalassemiapatientandsfriends/home.htm>

### **Product Information prepared by WHO**

- [www.inf/vaccines\\_documents/](http://www.inf/vaccines_documents/)

## Correspondencia e Información útiles:

### OMS Sede Central

#### World Health Organization Headquarters

Avenue Appia 20, 1211 Geneva 27, Switzerland

**Telephone:** (41 22) 791-21-11 / **Fax:** (41 22) 791-0746

**Cable:** UNISANTE GENEVA / **Telex:** 415 416

**Email:** info@who.int / **Website:** <http://www.who.ch/>

### AFRICA

#### WHO Regional Office

Dr. Naomi Nhiwathiva, Chief DCP, Regional Office  
for Africa, World Health Organization,  
Parirenyatwa Hospital, P.O. Box BE 773, Harare,  
Zimbabwe

**Telephone:** (263) 407-69-51 or (263) 470-74-93

**Fax:** (263) 479-01-46 or (263) 479-12-14

**Telex:** 5217 or 5364 UNISANTE **Cable:** UNISANTE BRAZZAVILLE

**Email:** [regafro@whoafr.org](mailto:regafro@whoafr.org)

**Website:** <http://www.whoafr.org/>

### EUROPE

#### WHO Regional Office

J.E. Asvall, Regional Director, Regional Office  
for Europe Accident Prevention Programme,  
World Health Organization, 8, Scherfigsvej, DK-2100  
Copenhagen 0, Denmark

**Telephone:** (45) 39-17-17-17 / **Fax:** (45) 39-17-18-18

**Telex:** 15348 or 15390 / **Cable:** UNISANTE COPENHAGEN

**Email:** [postmaster@who.dk](mailto:postmaster@who.dk)

**Website:** <http://www.who.dk/>



## AMERICAS

### WHO Regional Office

George A.O. Alleyne, Regional Director, Regional Office for the Americas, Emergency Preparedness & Disaster Relief Coordination, World Health Organization, Pan American Sanitary Bureau, 525 23rd Street NW, Washington, DC 20037, USA

**Telephone:** (202) 974-3000 / **Fax:** (202) 974-3663

**Telex:** 248338-440057-64152-892744

**Cable:** OFSANPAN WASHINGTON

**Email:** postmaster@paho.org / **Website:** <http://www.paho.org/>

## SUDESTE DE ASIA

### WHO Regional Office

Mrs Harsaran Bir Kaur Pandey, IO Regional Office for South East Asia World Health Organization, World Health House Indraprastha Estate, Mahatma Gandhi Rd, New Delhi, 110002 India

**Telephone:** (91) 11-331-7804 or (91) 11-331-7823

**Fax:** (91) 11-331-8607 or (91) 11-332-7972

**Telex:** 3165095 or 3165031 / **Cable:** WHO NEW DELHI

**Email:** postmaster@whosea.org

**Website:** <http://tron.um.u-tokyo.ac.jp/>.

## MEDITERRANEANO ORIENTAL

### WHO Regional Office

Hussein A. Gezairy, M.D., F.R.C.S., Regional Director Regional Office for the Eastern Mediterranean World Health Organization, PO Box 1517, Alexandria, 21511 Egypt

**Telephone:** (203) 48-202-23 or (203) 48-202-24 or (203) 48-300-90

**Fax:** (203) 48-389-16 or (203) 48-243-29

**Telex:** 54028 or 54684 / **Cable:** UNISANTE ALEXANDRIA

**Email:** emro@who.sci.eg / **Website:** <http://www.who.sci.eg>

## PACIFICO OCCIDENTAL

### WHO Regional Office

Dr. Shigeru Omi, Regional Director, Regional Office  
for the Western Pacific Health Services,  
Development & Planning World Health Organization  
PO Box 2932, 1099 Manila, Philippines

**Telephone:** (632) 528-80-01 / **Fax:** (632) 521-10-36 or  
(603) 536-02-79

**Telex:** 27652-63260-40365 / **Cable:** UNISANTE MANILA

**Email:** postmaster@who.org.ph

**Website:** <http://www.who.org.ph/>

## Council of Europe (CoE)

### Mr Karl ñ Friedrich Bopp

Administrative Officer, Health & Social Affairs  
Directorate General III Social Cohesion  
67075 Strasbourg, France

**Telephone:** 33388412214 / **Fax:** 33388412726

**Email:** Karl-friedrich.bop@coe.int

## European Commission

Dr Lieve Franssen, Principal Administrator, Health and  
Family Planning, AIDS Unit, Rue de Geneve/Genevestraat  
12, B1140, Bruxelles

**Telephone:** +32-2 2963698/2969117

**Fax:** 2963697

## Food and Drug Administration (FDA), USA

Dr Jay Epstein, Director, Office of Blood Research  
and Review, Center for Biologics Evaluation and Research,  
Food and Drug Administration, HFM-300, 1401 Rockville Pike,  
Rockville, MD 20852

**Telephone:** + 13018273518 / **Fax:** + 13018273533

**Email:** epsteinj@cber.fda.gov



### International Consortium for Blood Safety (ICBS)

Dr Mohamed El-Nageh, Executive Director, New York  
Blood center, 310E 67th Street, New York, NY 10021, USA

**Telephone:** +12125703319 / **Fax:** +12125703320

**Email:** elnagehmm@aol.com

### International Federation of Blood Donor Organizations (FIODS)

Mr Niels Mikkelsen, Secretary General, Bloddonorerne  
Denmark, Vesterbrogade 191, 1800 Frederiksberg, Denmark

**Telephone:** + 4570137014 / **Fax:** + 4570127010

**Email:** mikkelsen@bloddonor.dk

### International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies (IFRCRCS)

Mr Peter Carolan, Senior Officer,  
Case Postale 372, 1211 Geneva 19, Switzerland

**Telephone:** + 41227304222

**Fax:** + 41227330395

**Email:** carolan@ifrc.org

### International Society of Blood Transfusion (ISBT)

Dr Paul Strengers, Secretary General,  
PO Box 9190, NL 1006 AD Amsterdam,  
The Netherlands

**Telephone:** 31205123212 / **Fax:** 31205123560

**Email:** p\_strengers@clb.nl

## Referencias para el Capítulo 4: Quelantes de Hierro

- 1a. Victor A Hoffbrand and Beatrix Wonke "Long-term Deferiprone Chelation Therapy" in Iron Chelation therapy Advances in Experimental Medicine and Biology" Vol 509 pages 127-139.
- 1b. Lisa J Anderson, Beatrix Wonke, Emma prescot, Sally Holdan, J. Malcolm Walker, Duddley J. Pennell "Comparison of Effects of Oral Deferiprone and Subcutaneous Desferrioxamine on Myocardia Iron Concentrations and Ventricular Function in Beta Thalassaemia" The Lancet vol 360. August 17, 2002.
2. Grady Rw, Berdoukas Va, Giardina Pj, "Iron Chelators: Combined Therapy could be a Better Approach" Blood 1998; suppl. 1. P + 2:16b
3. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Di Palma A, Vullo C, Tricta F, Safety Profile of the Iron Chelator Deferiprone: a Multicentre Study." Br. J. Haematol 2000; 108, 305-312.
4. Olivieri NF, Brittenham GM, Mc Laren CE, Templeton DM, Cameron RG KA, "Long-term Safety and Effectiveness of Iron Chelation Therapy with Deferiprone in Thalassaemia major". N Engl J Med 1998: 339, 417 - 423.
5. Ian R. Wanless, George Sweeney, Amar P. Dhillon, Maria Guido, Antonio Piga, Renzo Galanello, M. Rita Gamberini, Elias Schwarz and Alan R. Cohen: Lack of Progressive Hepatic Fibrosis during long-term Therapy with Deferiprone in Subjects with Transfusion-Dependent Beta-Thalassaemia. Blood September 2002. Volume 100, number 5 pages 1566 - 1569.
6. A.V. Hoffbrand, A. Cohen, C. Hersko Role of Deferiprone in Chelation Therapy for Transfusional Iron Overload" Blood March 13, 2003
7. Review John B Porter "Practical Management of Iron Chelation" British Journal of Haematology 2001, 115, 239-252
8. Lancet 2003; 361:1597 - 1602

## Reconocimientos

Se ha hecho el mayor esfuerzo para reconocer la fuente de todas las ilustraciones utilizadas en este libro y la contribución de todas las personas que han colaborado proporcionando imágenes, tablas y cifras. Si hubiera alguna omisión la Federación Internacional de Talasemia y la autora se complacen en introducir el reconocimiento apropiado en cualquier futura edición de este libro.