

Ali T Taher
Sujit S Sheth
Khaled M Musallam



Hematology



Fast Facts

Síndromes talasémicos

Karger

HEALTHCARE

Síndromes talasémicos

Dr. Ali T Taher

Profesor de Medicina, Hematología y Oncología
Director del Naef K. Basile Cancer Institute
Vicepresidente de investigación, departamento de Medicina Interna
Director fundador, Programa de investigación de residencia y becas
Facultad de Medicina
Centro Médico de la Universidad Estadounidense de Beirut
Beirut (Líbano)

Dr. Sujit S Sheth

Jefe del Servicio de Hematología-Oncología Pediátrica
Weill Cornell Medicine
Nueva York (EE. UU.)

Dr. Khaled M Musallam

Jefe del grupo de investigación, Burjeel Holdings
Centro para la Talasemia, Ciudad Médica de Burjeel
Abu Dhabi, Emiratos Árabes Unidos

Declaración de independencia

Este libro es lo más equilibrado y práctico que se ha podido realizar.
Agradecemos todas las propuestas de mejora: fastfacts@karger.com

Fast Facts: Síndromes talasémicos
Primera publicación 2023

Texto © 2023 Ali T Taher, Sujit S Sheth, Khaled M Musallam
© 2023 en esta edición S. Karger Publishers Ltd

S. Karger Publishers Ltd, Merchant House, 5 East St. Helen Street, Abingdon,
Oxford OX14 5EG, Reino Unido

Los pedidos del libro pueden hacerse por teléfono, correo electrónico o a través del sitio web.
El número para los pedidos telefónicos es el +41 61 306 1440 y la dirección de correo
electrónico: orders@karger.com.
Para los pedidos a través del sitio web vaya a karger.com

Fast Facts es un marca comercial de S. Karger Publishers Ltd.

Todos los derechos reservados. Se prohíbe la reproducción, almacenamiento en un sistema
de recuperación de datos y transmisión de cualquier parte de esta publicación en cualquier
formato y por cualquier medio electrónico, mecánico, de fotocopia, de grabación o de
cualquier otro tipo sin el permiso expreso del editor.

Los derechos de Ali T Taher, Sujit S Sheth y Khaled M Musallam como autores de este
trabajo se han especificado de acuerdo al acta de Copyright, Diseños y Patentes 1988
secciones 77 y 78.

El editor y los autores han realizado todos los esfuerzos posibles para asegurar la veracidad
de este libro pero no aceptan responsabilidades por ningún tipo de error u omisión.

En relación a todos los fármacos, consúltese el prospecto aprobado para cada país.

Los nombres, marcas, etc. registrados utilizados en este libro se consideran protegidos
por ley incluso aunque no estén marcados como tal.

El registro CIP de este título está disponible en la British Library.

ISBN 978-3-318-07260-0

Taher AT (Ali)

Datos básicos: Síndromes talasémicos/
Ali T Taher, Sujit S Sheth, Khaled M Musallam

Ilustraciones por Graeme Chambers, Belfast (Reino Unido).

Composición tipográfica por Amnet, Chennai (India).

Impreso por Xpedient Print en el Reino Unido.

Este documento ha sido posible gracias a la contribución de Agios. Agios no tuvo ningún
tipo de influencia en el contenido y todos los puntos se sometieron a una revisión editorial
independiente.

Glosario y lista de abreviaturas	5
Introducción	7
¿Qué son los síndromes talasémicos?	9
Conocimiento y clasificación molecular	15
Fisiopatología y manifestaciones de la enfermedad	25
Complicaciones clínicas y su tratamiento	37
Nuevos tratamientos	51
Recursos de utilidad	65
índice	66

Glosario y lista de abreviaturas

ATP: adenosina trifosfato

CHH: concentración hepática de hierro

CRISPR-Cas: grupos de repeticiones palindrómicas cortas en intervalos regulares vinculadas a nucleasas Cas9; enzimas utilizadas en la edición genética

EI: eritropoyesis ineficaz

Enfermedad de la HbH: forma de talasemia α resultante de la inactivación (tras la mutación o la delección) de tres genes de globina α , lo que causa un exceso de cadenas de globina β y la formación de HbH. Existen dos formas de enfermedad de la HbH: la enfermedad de la HbH delecional, en la que los genes de globina α están eliminados; y la no delecional, en la que dos genes de globina α están eliminados y uno está afectado por una mutación, como Constant Spring

Eritrocitos: glóbulos rojos

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

GDF11: factor de crecimiento y diferenciación 11; regulador de la maduración de reticulocitos y de la formación de eritrocitos

Hb: hemoglobina

HbA: heterodímero de hemoglobina que consta de dos cadenas de globina α y dos cadenas de globina β

HbA₂: heterodímero de hemoglobina que consta de dos cadenas de globina α y dos cadenas de globina δ

Hb Bart: tetrámero de hemoglobina que consta de cuatro cadenas de globina γ ; la detección de Hb Bart durante el cribado neonatal es indicativo de talasemia α

HbCS: hemoglobina Constant Spring; forma de hemoglobina resultante de un codón de terminación mutado en un gen de globina α , lo que conduce a una cadena α estirada

HbE: variante estructural de la hemoglobina β

HbF: heterodímero de hemoglobina que consta de dos cadenas de globina α y dos cadenas de globina γ ; esta forma de hemoglobina predomina durante la vida fetal y poco después del nacimiento, pero después disminuye

Hb Gower 1: forma de hemoglobina producida durante el desarrollo embrionario que consta de dos cadenas ζ y dos cadenas ϵ

Hb Gower 2: forma de hemoglobina producida durante el desarrollo embrionario que consta de dos cadenas α y dos cadenas ϵ

HbH: forma de hemoglobina formada por tetrámeros de globinas β

Hb Portland: forma de hemoglobina producida durante el desarrollo embrionario que consta de dos cadenas ζ y dos cadenas γ

KLF1: factor similar a Kruppel eritroide; factor de transcripción que controla el cambio de la producción de hemoglobina fetal a postnatal («adulta») mediante la activación de la expresión del gen de la globina β y el gen *BCL11A*. El KLF1 es un represor clave del gen de la globina γ

OAS: oligonucleótidos de antisentido

PHHF: persistencia hereditaria de hemoglobina fetal; trastorno benigno en el que la importante producción de HbF continúa tras el nacimiento, en lugar de disminuir

PK: piruvato cinasa

RMN: resonancia magnética nuclear

RNA_m: ácido ribonucleico mensajero

siRNA: ARN interferente pequeño

TALENS: siglas en inglés de nucleasas efectoras similares a un activador de transcripción

TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas

TDT: talasemia dependiente de transfusiones, también denominada talasemia mayor

TGF- β : factor de crecimiento transformante β

TMPRSS6: proteasa de serina transmembranaria 6

TNDT: talasemia no dependiente de transfusiones, también denominada talasemia intermedia

ZFN: nucleasas con dedos de zinc; enzimas utilizadas en la edición genética

Introducción

Los síndromes talasémicos son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios con el denominador común subyacente de la alteración de la producción de hemoglobina (Hb). El espectro de la enfermedad es amplio, y las formas dependientes de transfusiones más graves imponen una significativa carga sobre las personas y los sistemas sanitarios afectados. La repercusión sobre los pacientes con talasemia no dependiente de transfusiones también puede ser sustancial.

El tratamiento de la talasemia es complejo y requiere la experiencia y los conocimientos de un equipo multidisciplinar de profesionales sanitarios. Las transfusiones de sangre, de por vida u ocasionales, sigue siendo el principal abordaje terapéutico. La supervivencia está mejorando gracias a un control y tratamiento mejores de la sobrecarga de hierro asociada tanto a las formas dependientes como a las no dependientes de transfusiones.

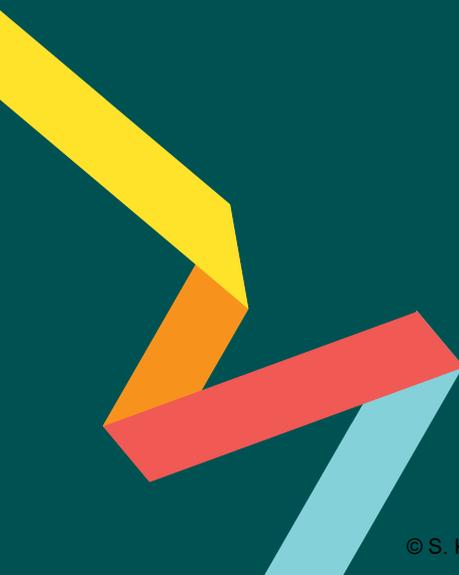
El mayor conocimiento de la fisiopatología que subyace a los síndromes talasémicos ha llevado a la identificación de posibles dianas para los nuevos tratamientos y al desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento que aspiran a reducir o eliminar la necesidad de las transfusiones, a mejorar la concentración de Hb y a prevenir o reducir la sobrecarga de hierro.

Fast facts: Síndromes talasémicos proporciona una introducción detallada y concisa a los síndromes talasémicos y a los enfoques actuales para su tratamiento y el de las enfermedades asociadas. También ofrece información sobre algunos de los nuevos tratamientos que se encuentran actualmente en fase de estudio en ensayos clínicos o que se han aprobado recientemente (véase el capítulo 5), y que pueden tener el potencial de transformar la vida de los pacientes con talasemia. Esperamos que los lectores encuentren este recurso útil e interesante.



Hematology

1 ¿Qué son los síndromes talasémicos?



HEALTHCARE

Los síndromes talasémicos son trastornos cuantitativos de la hemoglobina (Hb) heredados que se traducen en un amplio espectro de enfermedades, que van desde el estado de portador asintomático hasta la forma grave dependiente de transfusiones. En su forma más grave, los síndromes imponen una alta carga de la enfermedad, con infinidad de complicaciones, lo que desemboca en una morbilidad significativa y una posible reducción de la esperanza de vida.

La talasemia fue descrita por primera vez en 1925 por Cooley y Lee en pacientes con anemia grave, esplenomegalia y osteopatía e inicialmente se denominó «anemia de Cooley», que probablemente describía la talasemia β .¹

«Talasemia» es un término griego que se traduce aproximadamente como «el mar en la sangre». El mar hacía referencia al Mediterráneo y el término se acuñó porque esta anemia se observaba, en origen, con mayor frecuencia en los habitantes de las costas griegas e italianas y en las islas cercanas. En la actualidad, este término hace referencia de manera amplia a un grupo heterogéneo de trastornos con el denominador común de la alteración de la biosíntesis de la cadena de globina.

Durante el último siglo, nuestros conocimientos sobre la herencia y la fisiopatología de los síndromes talasémicos han aumentado de manera considerable, y en la actualidad sabemos que existe mucha heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas, aunque la base subyacente de los trastornos es muy similar. El tipo de síndrome depende de qué cadena de globina esté afectada, siendo las más frecuentes las talasemias alfa (α) y beta (β); las talasemias gamma (γ), delta (δ) y de otro tipo son mucho menos frecuentes.

Epidemiología

Las talasemias son algunos de los trastornos genéticos más frecuentes en todo el mundo.² Se producen en todo el planeta, y prácticamente en todos los grupos étnicos, pero son más frecuentes en torno al Mediterráneo y en las zonas tropicales y subtropicales de Asia y África. El denominado «cinturón de la talasemia» se extiende desde el Mediterráneo, pasando por la península arábiga, Irak, Irán, el subcontinente indio y el sudeste asiático, hasta la costa del Pacífico de China (figura 1.1).³ Ambos sexos se ven afectados por igual.

No se dispone de datos exactos sobre su incidencia y su prevalencia, pero se estima que aproximadamente el 1,5 % de la población mundial es portadora de una única mutación de la talasemia β , lo que representa entre 80 y 90 millones de personas, la mayoría de las cuales viven en Asia.⁴ Cada año, nacen unas 46 000 personas con los dos genes de globina β afectados por mutaciones talasémicas, y aproximadamente la mitad de estas personas dependerán de transfusiones.⁵ Se estima que el 20 % de los habitantes de Asia, mayoritariamente en el sudeste asiático y China, y aproximadamente el 5 % de la población africana son portadores de la talasemia α , y en torno a 1 millón de personas en todo el mundo presenta alguna forma de talasemia α . La migración generalizada durante los últimos 100 años más o menos ha hecho que, en la actualidad, las talasemias sean prevalentes en todo el mundo, aunque las talasemias β siguen sin ser especialmente prevalentes en la mayor parte del África subsahariana.⁶⁻⁹

Al igual que la anemia de células falciformes, la talasemia es más frecuente en las zonas en las que el paludismo ha sido endémico. La frecuencia de los genes de la talasemia es alta y fija en las poblaciones que están expuestas crónicamente al paludismo. Se cree que las personas que son heterocigóticas para la talasemia tienen una ventaja selectiva para la supervivencia en zonas en las que el paludismo es endémico, de manera que sufren infecciones más leves y la enfermedad afecta menos a su capacidad reproductiva.^{10,11}

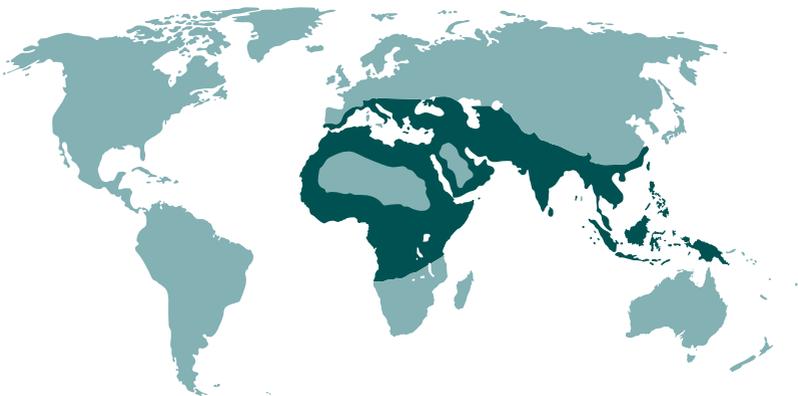


Figura 1.1 Regiones del mundo en las que la talasemia es endémica. Adaptado de Weatherall 1997.³



Puntos clave: ¿Qué son los síndromes talasémicos?

- Los síndromes talasémicos son un grupo heterogéneo de trastornos de la Hb heredados con el denominador común del trastorno de la biosíntesis de las cadenas de globina.
- Las talasemias son más prevalentes en Asia, pero la migración de los últimos 100 años ha hecho que su presencia sea mundial.
- Las talasemias α y β son los síndromes talasémicos más frecuentes; las talasemias γ , δ y de otro tipo son mucho menos frecuentes.
- La frecuencia de los genes de la talasemia es alta y fija en las poblaciones que están expuestas crónicamente al paludismo y las personas que son heterocigóticas para la talasemia parecen tener una ventaja selectiva para la supervivencia en zonas en las que el paludismo es endémico.

Bibliografía

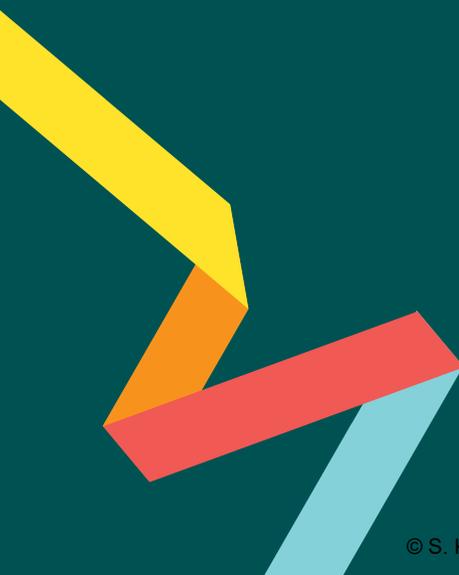
1. Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc* 1925;37:29.
2. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2018;391:155–67.
3. Weatherall DJ. The thalassaemias. *BMJ* 1997;314:1675–8.
4. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:11.
5. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassaemia. *Blood Rev* 2012;26(suppl 1):S3–S6.
6. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480–7.
7. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a011692.
8. Sayani FA, Kwiatkowski JL. Increasing prevalence of thalassaemia in America: implications for primary care. *Ann Med* 2015;47:592–604.
9. Weatherall DJ. The evolving spectrum of the epidemiology of thalassaemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32:165–75.

10. Williams TN, Wambua S, Uyoga S et al. Both heterozygous and homozygous alpha+ thalassemias protect against severe and fatal *Plasmodium falciparum* malaria on the coast of Kenya. *Blood* 2005;106:368–71.
11. Weatherall DJ. Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. *Br J Haematol* 2008;141:276–86.



Hematology

2 Conocimiento y clasificación molecular



HEALTHCARE

Base molecular

La molécula de Hb es un heterodímero que consta de cuatro globinas (proteínas globulares que contienen hemo): dos globinas se sintetizan como resultado de la expresión de los genes del complejo génico de la globina α en el cromosoma 16 y dos globinas se producen como resultado de la expresión de los genes del complejo génico de la globina β en el cromosoma 11 (figura 2.1).¹

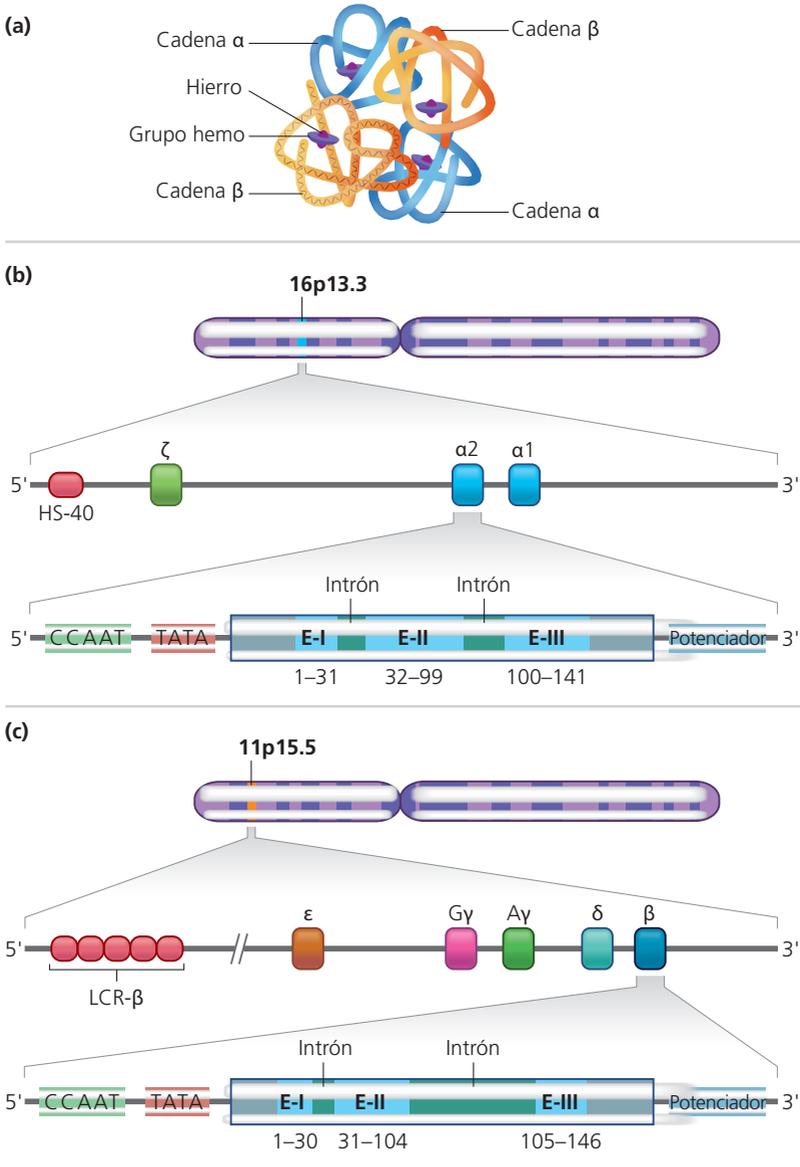
El complejo génico de la globina α consiste en un gen funcional zeta (ζ) y dos genes α (α_2 y α_1) (véase la figura 2.1b). Los exones de ambos genes α son iguales, pero difieren en el segundo intrón. La cantidad de ARNm producido por la expresión de α_2 es entre 1,5 y 3 veces mayor que la producida por la expresión de α_1 .

El complejo génico de la globina β consta de un gen ϵ funcional, un gen $^G\gamma$, un gen $^A\gamma$ (la posición 136 en algunas cadenas de globina γ está ocupada por la glicina y en otras por la alanina; estas se denominan $^G\gamma$ y $^A\gamma$, respectivamente), un gen δ y un gen β (véase la figura 2.1c).

La expresión de los genes de la globina está regulada por complejos mecanismos de control que conllevan la interacción de secuencias de control en dirección 5' en cada complejo génico de globina con un activador local de genes en dirección 5'.

Todas las moléculas de Hb normales de un ser humano adulto normal tienen un par de cadenas de globina α . Las dos cadenas de globina α pueden combinarse con dos cadenas de globina β ($\alpha_2\beta_2$) para

Figura 2.1 (a) Todas las moléculas de Hb constan de cuatro cadenas de globina: dos globinas α y otras dos globinas que varían en función del tipo de molécula de Hb. (b) Las dos globinas α se sintetizan a partir del complejo génico de globina α , que está situado en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13.3) e incluye genes que codifican tres proteínas (α_1 , α_2 y ζ). Los genes α_1 y α_2 son enormemente homólogos, y solo se diferencian en la longitud del segundo intrón (149 nucleótidos en α_1 , frente a 142 nucleótidos en α_2). Secuencia arriba del gen ζ , HS-40 es el elemento regulador más importante del locus de la globina α . (c) Las otras dos globinas se sintetizan a partir del complejo génico de globina β , que está situado en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.5) e incluye genes que codifican tres proteínas (ϵ , $^G\gamma$, $^A\gamma$, δ y β). Secuencia arriba del gen ϵ , la región de control del locus de la globina β (RCL β) es el elemento regulador principal del locus de la globina β .



formar HbA (véase la figura 2.1a), dos cadenas de globina δ ($\alpha_2\delta_2$) para formar HbA₂, o dos cadenas de globina γ ($\alpha_2\gamma_2$) para formar HbF. En los adultos, aproximadamente el 97 % de la Hb es HbA, menos del 3,5 % es HbA₂ y menos del 2 % es HbF.¹

Aspectos del desarrollo

En las diferentes etapas del desarrollo se producen diferentes formas de Hb (figura 2.2).^{2,3} Durante las etapas embrionarias se producen tres tipos de Hb: Hb Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$), Hb Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) y Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$). La HbF ($\alpha_2\gamma_2$) predomina durante el desarrollo fetal, ya que la expresión de los genes de la globina pasa de ζ a α y de ε a γ . La globina γ se produce en gran cantidad en las etapas iniciales del desarrollo

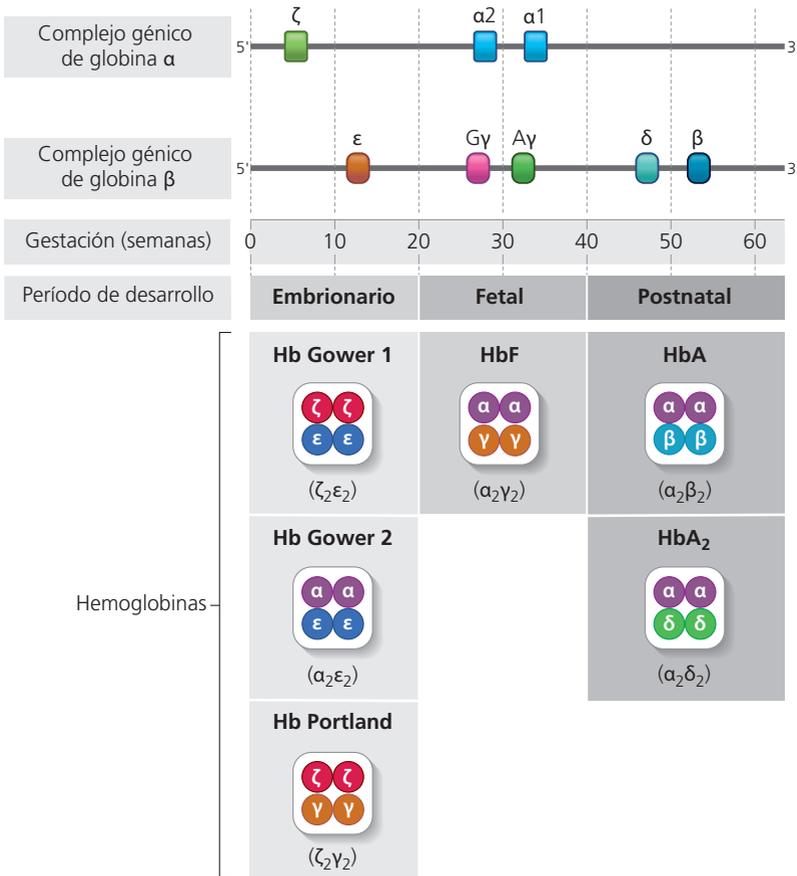


Figura 2.2 Cambios en los tipos de Hb producidos en el transcurso del desarrollo embrionario y fetal hasta las formas postnatales de Hb. Adaptado a partir de Hofmann *et al.* 1995 y Nathan y Oski 1992.^{2,3}

fetal, pero empieza a disminuir en torno a la semana 36 de gestación. Poco después del nacimiento, la expresión de los genes γ cambia a la expresión de los genes β δ , lo que desemboca en la formación de HbA ($\alpha_2\beta_2$) y HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$).⁴

En el momento del parto a término, la producción de globina β y de globina γ es aproximadamente igual, pero la composición de la Hb es en un 80–90 % HbF y en un 10–20 % HbA. Al año de edad, la producción de globina γ es inferior al 1 % de la producción total de globina no α . El cambio de la producción de Hb fetal a las formas postnatales («adultas») de Hb está controlado por el factor similar a Kruppel (KLF1) eritroide, un factor de transcripción que activa tanto a la expresión del gen de la globina β como del gen *BCL11A*. El KLF1 es un represor clave del gen de la globina γ .⁴

Genotipos

Se han descrito aproximadamente 350 mutaciones talasémicas en todos los genes de la globina. Los síndromes talasémicos se heredan de manera autosómica recesiva y afectan a ambos sexos por igual. En la tabla 2.1 se resumen los genotipos de los síndromes talasémicos frecuentes y menos frecuentes, que se comentan de manera más detallada a continuación.⁵

Las **talasemias** α suelen estar causadas por la delección de uno o más de los cuatro genes α (dos genes α por complejo génico de globina α en cada cromosoma haploide).⁶ Si uno de los dos locus α del cromosoma 16 está eliminado, la talasemia se denomina α^- . Si ambos están eliminados, se denomina $--$. Un paciente con delección de dos locus α tiene un rasgo talasémico α , al que se denomina α^-/α^- (*trans*) o $\alpha\alpha/--$ (*cis*) en función de la disposición de las delecciones en los cromosomas.

Las talasemias α también se producen a través de una gran variedad de mecanismos, como una cadena α alargada resultante de un codón de terminación mutado (esto produce una variante de Hb denominada Hb Constant Spring [HbCS]) o mutaciones de aminoácido o interruptoras.

La enfermedad de la HbH se produce cuando tres de los cuatro genes α están afectados. Con un único gen α normal, la síntesis de las cadenas de globina α se reduce de manera pronunciada y se forman

TABLA 2.1

Genotipos de los síndromes talasémicos frecuentes y menos frecuentes

Síndrome talasémico

Talasemia α delecional

- $\alpha\alpha/\alpha-$
- $\alpha-/ \alpha-$ o $\alpha\alpha/--$
- $\alpha-/--$
- $--/--$

Talasemia α no delecional

- p. ej., $\alpha\alpha^{CS}/--$

Talasemia β

- β^0/β^0
- β^0/β^+
- β^+/β^+
- Heterocigoto compuesto
– HbE/ β^0 o HbE/ β^+
- β/β^+ o β/β^0

Talasemia $\delta\beta$

- $(\delta\beta)^+$
- $(\delta\beta)^0$
- $(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$

Talasemia δ

- δ^0
- δ^+

Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal

Delecional

- $(\delta\beta)^0$ o $(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$

No delecional

- Vinculada a los genes de globina β – $(\text{G}\gamma\beta^+)$ o $(\text{A}\gamma\beta^+)$
- No vinculada a los genes de globina β

β^0 , sin expresión; β^+ , alguna expresión; cs, Constant Spring; HbE, variante estructural de hemoglobina β .

Adaptado a partir de Sheth y Thein 2021.⁵

tetrámeros de globina β denominados HbH. Las anomalías genéticas pueden ser delecionales ($\alpha-/--$) o no delecionales (por ejemplo, $\alpha\alpha^{CS}/--$).

Si se han suprimido los cuatro genes ($--/--$), se produce la talasemia α mayor, lo que se traduce en hidropesía fetal, puesto que no pueden formarse ni la HbF ni la HbA.

Talasemias β . La distribución mundial de las diferentes mutaciones de la talasemia β es variable y estas pueden rastrearse hasta su origen en función de los antecedentes étnicos o genéticos. Existen dos tipos principales de mutación en la talasemia β :⁷

- mutaciones que conducen a una total ausencia de producción de globina β (talasemia β^0).
- mutaciones que conducen a una deficiencia parcial de producción de globina β (talasemia β^+).

En general, las talasemias β se clasifican como β^0/β^0 o no β^0/β^0 .

Las manifestaciones clínicas de las talasemias β varían según la cantidad de globina β que se produzca, lo que altera la proporción de globina α y β y, por tanto, la eficacia de la eritropoyesis (véase el capítulo 3) y la cantidad de HbA producida.

La marca característica de las formas de talasemia β habituales es un aumento del porcentaje de HbA₂ y a menudo, el porcentaje de HbF frente al total de Hb. Esto se observa también en las personas heterocigóticas y facilita el diagnóstico. Los heterocigotos compuestos con mutaciones tanto para talasemia como para HbE (una variante estructural de globina β) también presentan manifestaciones de talasemia β .

Se han descrito mutaciones asintomáticas en el gen de la globina β en las que los heterocigotos tienen un cuadro hemático completamente normal, sin aumento de la HbA₂ o HbF. Cuando se hereda con otra mutación de talasemia β puede producirse un síndrome talasémico β clínicamente grave. También se han descrito mutaciones de talasemia β dominantes, aunque son menos frecuentes.⁸

Las **talasemias $\delta\beta$** son heterogéneas. En algunos casos, no se produce globina δ ni β ; en otros, las cadenas no α son globinas $\delta\beta$ de fusión con el residuo del extremo N de la cadena δ fusionado con los residuos

del extremo C de la cadena β . Las variantes de fusión se denominan hemoglobinas Lepore. La concentración de HbF está elevada en las personas con talasemias $\delta\beta$, pero la concentración de HbA₂ no.⁹

La **persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHF)** es un trastorno genéticamente heterogéneo con formas delecionesales y no delecionesales. Se caracteriza por la persistencia de HbF en la vida adulta. Como ocurre en las talasemias $\delta\beta$, la concentración de HbF es elevada, pero la de HbA₂ no.

Correlación genotipo–fenotipo

En general, existe cierta (aunque no perfecta) correlación entre la gravedad del genotipo y las manifestaciones clínicas de cada síndrome talasémico. Las correlaciones en el caso de las talasemias α y β se resumen en la tabla 2.2.

TABLA 2.2

Correlación entre genotipo y cuadro clínico de la talasemia α y β .

Genotipo	Fenotipo	Cuadro clínico
Anomalías del gen de la globina α		
$\alpha\alpha/\alpha-$	Rasgo talasémico α / portador asintomático de talasemia α	Asintomático
$\alpha-/ \alpha-$ (<i>trans</i>) o $\alpha\alpha/--$ (<i>cis</i>)	Rasgo talasémico α	Anemia leve
$\alpha-/--$ o $\alpha\alpha^{CS}/--$	Enfermedad de la HbH o HbH CS	Anemia, hemólisis
$--/--$	Talasemia α mayor	Hidropesía fetal
Anomalías de los genes de la globina β		
β/β^0 o β/β^+	Rasgo talasémico β (menor)	Asintomático
β^+/β^+ o β^0/β^+ HbE/ β^0 o HbE/ β^+	Talasemia β intermedia	Anemia leve/ moderada
β^0/β^0 o β^0/β^+	Talasemia β mayor	Anemia grave

Modificadores genéticos de gravedad

La herencia simultánea de mutaciones de globina α puede reducir la gravedad de la talasemia β y viceversa, al hacer más equilibrada la relación de la globina α y la β . De forma similar, la persistencia de HbF puede mejorar la eritropoyesis ineficaz (EI) (véase el capítulo 3) y reducir la anemia, lo que se traduce en una forma más leve de talasemia β . Las mutaciones concomitantes de otros genes, como los del síndrome de Gilbert o la hemocromatosis hereditaria, pueden empeorar la enfermedad clínica al exacerbar la hepatopatía y la sobrecarga de hierro, respectivamente.¹⁰



Puntos clave: Conocimiento y clasificación molecular

- El complejo génico de la globina α se encuentra situado en el cromosoma 16 y consta de un gen ζ funcional y dos genes α (α_2 y α_1).
- El complejo génico de la hemoglobina β se encuentra situado en el cromosoma 11 y consta de un gen ϵ funcional, un gen $^{\epsilon}\gamma$, un gen $^{\delta}\gamma$, un gen δ y un gen β .
- La Hb normal en el ser humano adulto es un heterodímero que consta de dos cadenas de globina α y otras dos cadenas de globina producidas como resultado de la expresión de genes en el complejo génico de la globina β .
- La forma de Hb predominante en el ser humano adulto es la HbA ($\alpha_2\beta_2$), que constituye hasta el 97 % de la Hb.
- Los síndromes talasémicos se heredan de manera autosómica recesiva.
- Las talasemias α suelen estar causadas por la supresión de uno o más de los cuatro genes α (dos genes α por cromosoma haploide).
- Las mutaciones de la talasemia β desembocan en una reducción de la producción de globina β (talasemia β^+) o no β (talasemia β^0).
- Las manifestaciones clínicas de la enfermedad varían según el número y los tipos de mutaciones presentes.

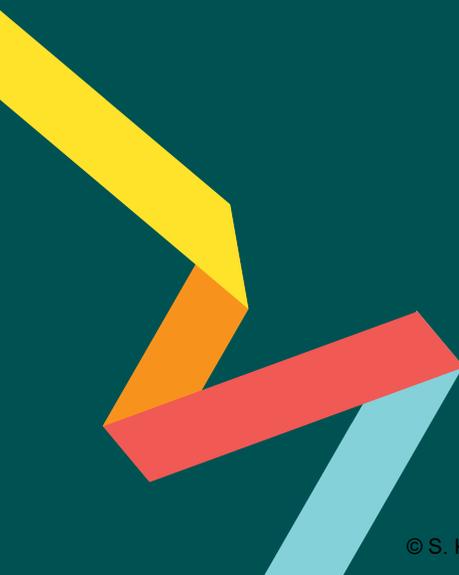
Bibliografía

1. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. The biology of the thalassaemias. In: Weatherall DJ, Clegg JB, eds. *The Thalassaemia Syndromes*. Blackwell Science, 2001:65–284.
2. Hofmann O, Mould R, Brittain T. Allosteric modulation of oxygen binding to the three human embryonic haemoglobins. *Biochem J* 1995;306(pt 2):367–70.
3. Nathan DG, Oski FA. *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th edn. Elsevier, 1992:786.
4. Sankaran VG, Orkin SH. The switch from fetal to adult hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011643.
5. Sheth S, Thein S. Thalassaemia: a disorder of globin synthesis. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ et al., eds. *Williams Hematology*, 10th edn. McGraw-Hill, 2021.
6. Piel FB, Weatherall DJ. The alpha-thalassaemias. *N Engl J Med* 2014;371:1908–16.
7. Thein SL. The molecular basis of β -thalassaemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011700.
8. Thein SL. Dominant beta thalassaemia: molecular basis and pathophysiology. *Br J Haematol* 1992;80:273–7.
9. Thein SL, Wood WG. The molecular basis of β thalassaemia, $\delta\beta$ thalassaemia, and hereditary persistence of fetal hemoglobin. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009:323–56.
10. Rund D, Fucharoen S. Genetic modifiers in hemoglobinopathies. *Curr Mol Med* 2008;8:600–8.



Hematology

3 Fisiopatología y manifestaciones de la enfermedad



HEALTHCARE

Eritropoyesis normal

La eritropoyesis se produce en dos fases principales: la fase proliferativa y la fase de diferenciación y maduración (figura 3.1). Durante la fase proliferativa, las células madre hematopoyéticas, bajo la influencia principal de la eritropoyetina, se convierten en unidades formadoras de brotes y formadoras de colonias, que son las células progenitoras dedicadas exclusivamente al linaje eritroide, y finalmente forman un amplio número de proeritroblastos. Los proeritroblastos atraviesan entonces una serie de pasos de diferenciación y maduración que incluyen la formación de Hb, una disminución progresiva del tamaño de las células y la extrusión permanente del núcleo, para formar reticulocitos. La maduración posterior de los reticulocitos se traduce en la formación de eritrocitos que se liberan en la circulación. La eritropoyesis está regulada por ligandos que pertenecen a la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), principalmente el factor de crecimiento y diferenciación 11 (GDF11).

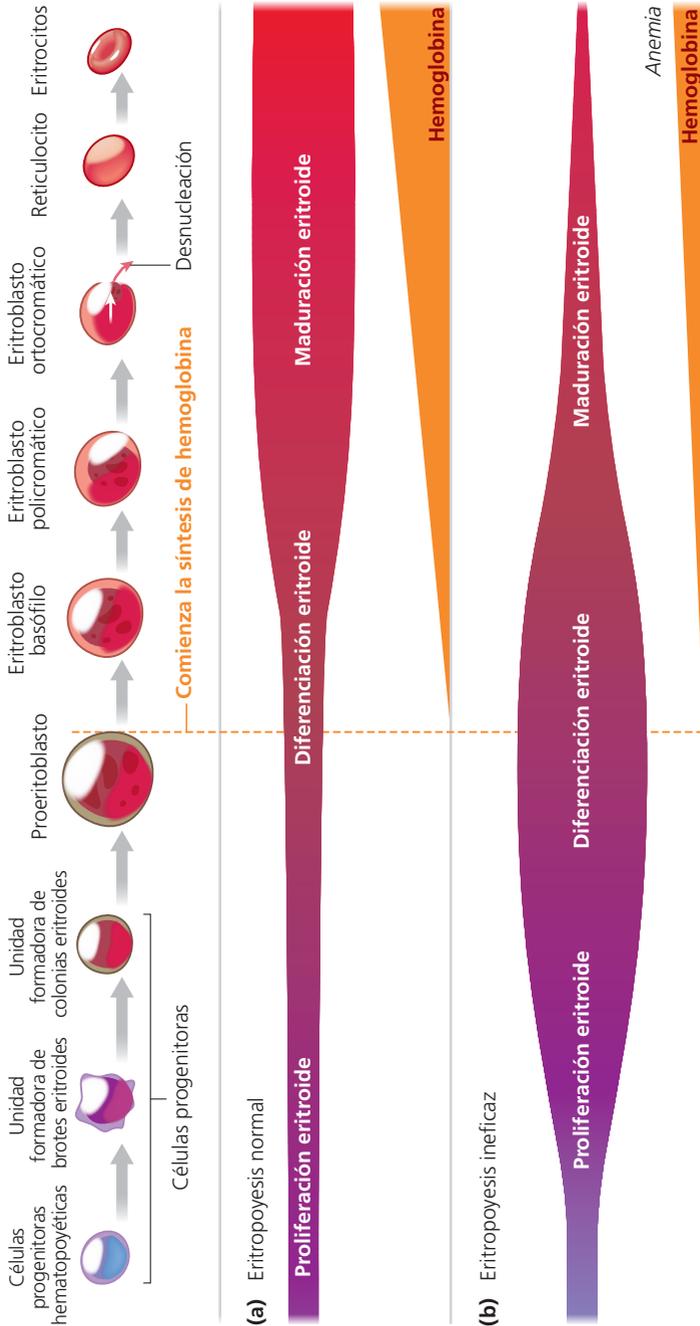
Fisiopatología

La base fisiopatológica de la enfermedad en las talasemias es el desequilibrio subyacente entre la producción de globina α y de globina β .¹⁻⁴ En la talasemia α existe un exceso de globina β , mientras que en la talasemia β , hay un exceso de globina α . Las diferencias entre estas afecciones surgen principalmente debido a los diferentes efectos de los tetrámeros de la globina α y de la globina β .

La eritropoyesis ineficaz es la característica distintiva de la talasemia β .^{5,6} Los tetrámeros de globina α formados en la talasemia β precipitan de inmediato en los precursores eritroides en desarrollo en la médula ósea. Esto lleva a la formación de hemicromos junto con hierro, lo que puede causar daño oxidativo a las células precursoras y provocar su apoptosis prematura (figura 3.2).⁷ Como resultado, se pueden



Figura 3.1 (a) Eritropoyesis normal frente a (b) ineficaz.



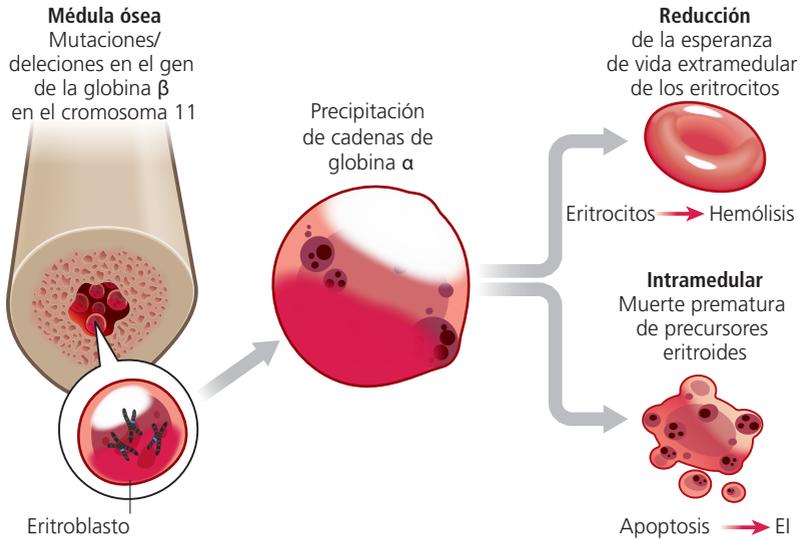


Figura 3.2 Fisiopatología de la talasemia β .

liberar menos eritrocitos y los que se liberan presentan importantes anomalías y tienen una vida reducida en la circulación sanguínea.

Cuando la eritropoyesis es ineficaz, la anemia resultante conduce a una mayor liberación de eritropoyetina por parte de los riñones. La eritropoyetina estimula la fase proliferativa, pero puesto que la Hb no puede formarse, los precursores no maduran con normalidad, lo que causa la detención del desarrollo en la fase proeritroblástica a la que sigue la apoptosis (véase la figura 3.1b). Como consecuencia, la médula ósea muestra hiperplasia del linaje eritroide, con detención de la maduración, y acumulación de ligandos TGF- β .

La EI no solo conduce a la dilatación de la médula ósea, sino también a la hematopoyesis extramedular, con la proliferación de los precursores eritroides en el hígado y el bazo. Esto causa el aumento de tamaño de los órganos, así como la formación de nódulos de tejido eritropoyético que salen de los cuerpos vertebrales.

La EI también conduce a la desregulación del metabolismo del hierro.^{8,9} A su vez, el aumento de producción de la hormona

eritroferrona suprime la producción de hepcidina. Una baja concentración de hepcidina lleva a un aumento de la absorción del hierro e incrementa el hierro circulante, que se deposita en los órganos y puede causar toxicidad y disfunción orgánica.

En cambio, en la talasemia α (excluida la talasemia α mayor en la que los cuatro genes de globina α están eliminados), los tetrámeros de la globina β forman HbH. La HbH es soluble y no precipita en las células precursoras, por lo que está presente en los eritrocitos a medida que maduran y se liberan en la circulación. En la enfermedad de la HbH delecional, en la que se han eliminado tres genes de globina α , la EI no es un síntoma destacado. Sin embargo, en la enfermedad de la HbH no delecional, como en la HbH Constant Spring, en la que dos genes de globina α se han eliminado y otro está mutado con una mutación Constant Spring, se forma una globina α inestable, que precipita en las células precursoras y causa apoptosis, lo que conduce a una EI más importante.^{10,11}

Salud fetal y cribado neonatal

Salud fetal. Cuando los cuatro genes de globina α están afectados, el feto en desarrollo presenta cada vez más anemia debido a que la HbF ($\alpha_2\gamma_2$) no puede formarse. Esto causa hidropesía fetal, que se caracteriza por insuficiencia cardíaca, anasarca y hepatoesplenomegalia, y se traduce, al final, en muerte fetal a no ser que se comiencen las transfusiones sanguíneas. Las restantes talasemias α y β se asocian a embarazos relativamente sin complicaciones y recién nacidos vivos, con diversos grados de anemia al nacer.

Cribado neonatal Cuando esté disponible, el cribado neonatal identificará a los bebés con algunos de los síndromes talasémicos.¹¹ El cribado de los recién nacidos sanos tras el nacimiento suele detectar entre el 80 y el 90 % de HbF y entre el 10 y el 20 % de HbA. La detección de hemoglobina de Bart (Hb Bart), un tetramero de la globina γ (γ_4) que puede estar presente en diferentes porcentajes, sugiere talasemia α . La concentración de Hb Bart aumenta a medida que disminuye la cifra de genes funcionales. Los niños con talasemia

β^0/β^0 presentarán una completa ausencia de HbA, y aquellos con talasemia β^+ presentarán una disminución de HbA.¹²

Manifestaciones postnatales de la enfermedad

Espectro de gravedad de la enfermedad. Después del nacimiento, las manifestaciones de la enfermedad se producen a diferentes ritmos en función de la gravedad de la enfermedad, es decir, el grado de desequilibrio entre la cantidad de cadenas de globina producidas. En un extremo del amplio espectro de la enfermedad están las personas con un rasgo talasémico, que por lo general son asintomáticas y tienen una leve anemia microcítica sin consecuencias de EI. Tienen una esperanza de vida normal. En el otro extremo del espectro están las personas con anemia grave que necesitan transfusiones de sangre con regularidad desde temprana edad (o antes de nacer en el caso de la talasemia α mayor) para sobrevivir. Entre estos dos extremos se encuentra una enfermedad de gravedad intermedia, en la que pueden ser necesarias transfusiones ocasionales para la anemia grave.¹³ La enfermedad de la HbH, por ejemplo, presenta un cuadro clínico variable y un fenotipo intermedio, pero rara vez depende de transfusiones. En líneas generales, se dice que las personas

TABLA 3.1

Espectro de gravedad de la enfermedad

Leve	No dependiente de transfusiones	Dependiente de transfusiones
De extremo inferior de la normalidad a anemia muy leve	Anemia moderada	Anemia grave
<ul style="list-style-type: none"> Rasgo talasémico α/portador asintomático de talasemia α Rasgo talasémico β/talasemia β menor 	<ul style="list-style-type: none"> Talasemia α intermedia/HbH Talasemia β intermedia Talasemia β dominante HbH Constant Spring Talasemia HbE β 	<ul style="list-style-type: none"> Talasemia α mayor/Hb Bart Talasemia β mayor Talasemia HbE β grave HbH Constant Spring grave

tienen talasemia no dependiente de transfusiones (TNDT; también denominada talasemia intermedia) o talasemia dependiente de transfusiones (TDT; también denominada talasemia mayor) (tabla 3.1).

Cuadro clínico. Si no se trata correctamente, la EI conlleva hiperplasia de la médula ósea y hematopoyesis extramedular, lo que causa muchas de las manifestaciones clínicas de la talasemia (figura 3.3). La dilatación de la médula ósea y el adelgazamiento cortical causan deformidades óseas y fracturas patológicas.¹⁴ Las deformidades óseas en el cráneo incluyen el abombamiento de la zona frontal y parietal, al aumentar el espacio medular diploico, limitado por las líneas de sutura. También puede aparecer prominencia del maxilar, debido a la ausencia de formación de los senos, que son reemplazados por médula eritroide activa.¹⁵ La eritropoyesis extramedular, con aumento del tamaño del hígado y el bazo, es un signo temprano destacado en la evolución de la enfermedad, con la aparición de nódulos para o prevertebrales de tejido eritropoyético, lo que da lugar a posibles complicaciones neurológicas, como ciática o compresión de las raíces nerviosas y dolor.¹⁶

El aumento de la absorción de hierro conduce a la sobrecarga de hierro, que se ve empeorada por las transfusiones de sangre, tanto intermitentes como habituales. La cantidad de hierro añadida mediante las transfusiones excede con mucho la carga procedente del aumento de la absorción intestinal. Las complicaciones de la sobrecarga de hierro son fibrosis hepática que progresa a cirrosis con riesgo de carcinoma hepatocelular y varias endocrinopatías y cardiopatías, incluidas la disfunción eléctrica y contráctil.¹⁷ La insuficiencia cardíaca causada por la sobrecarga de hierro sigue siendo la principal causa de muerte entre los pacientes con TDT. La sobrecarga de hierro también contribuye a aumentar la susceptibilidad a las infecciones, lo que se ve agravado en las personas esplenectomizadas.¹⁸

La talasemia también se traduce en vasculopatía, con una fisiopatología compleja que incluye daño al endotelio vascular, y un estado de hipercoagulabilidad causado por los eritrocitos anómalos y trombocitosis tras la esplenectomía.¹⁹ Todo ello puede ocasionar complicaciones como hipertensión pulmonar,²⁰ infartos cerebrales asintomáticos y tromboembolia venosa.

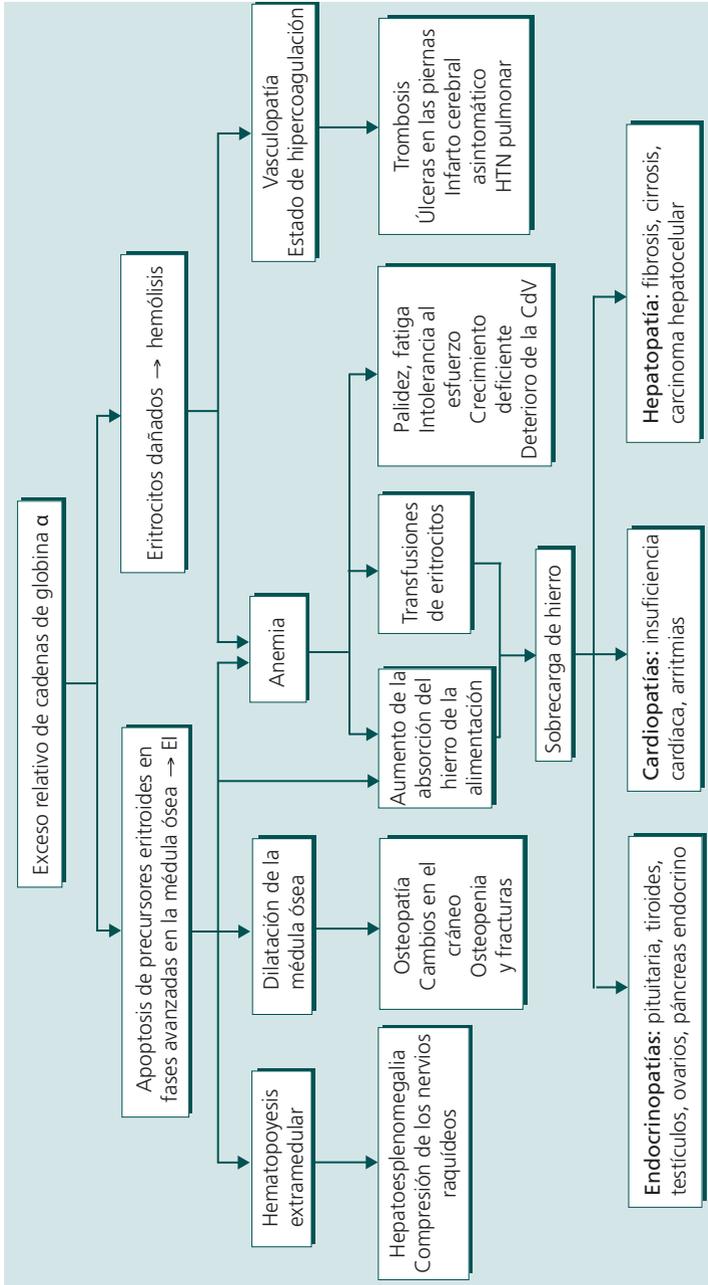


Figura 3.3 La cascada patológica que conduce a las manifestaciones de la talasemia β . Por lo general, la eritropoyesis ineficaz (EI) es más grave en la talasemia β que en la talasemia α , de ahí la descripción de la fisiopatología de la talasemia β en este documento. HTN, hipertensión; CdV, calidad de vida.

Historia natural

Como se ha comentado anteriormente, sin transfusiones que sustenten al feto, la talasemia α mayor causa hidropesía fetal que desemboca en la muerte intrauterina. Las transfusiones deben continuar de manera indefinida tras el nacimiento.

Sin la ayuda de las transfusiones, las personas con talasemia β^0/β^0 morirán en los 2 primeros años de vida debido a la insuficiencia cardíaca causada por la grave anemia. Con transfusiones periódicas, el crecimiento y el desarrollo pueden ser prácticamente normales, siempre que el exceso de hierro sea quelatado, de manera que no se produzcan complicaciones endocrinas, como el retraso del crecimiento y la pubertad tardía.²¹ Las personas con formas más leves de talasemia (TNDT) pueden tolerar la anemia moderada, pero es posible que necesiten transfusiones con regularidad si presentan problemas de crecimiento o del desarrollo, o deformidades óseas causadas por la hiperplasia eritroide.²² El espectro de la enfermedad no es estático, y a medida que se producen las complicaciones, las

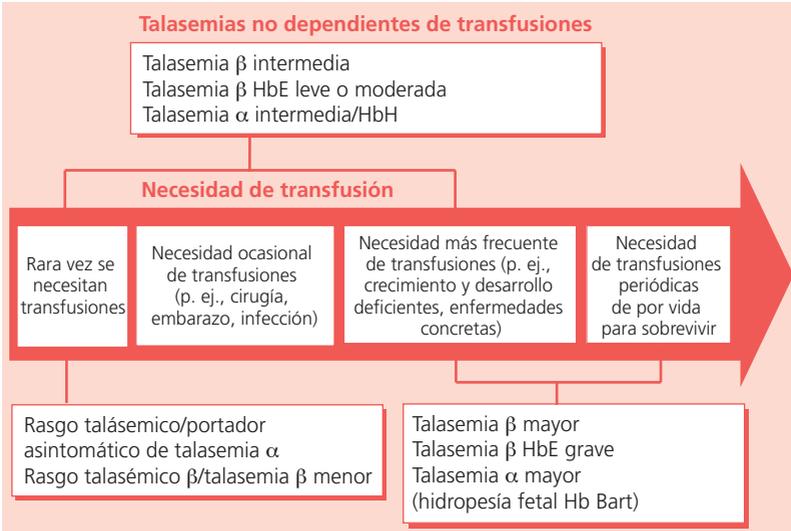


Figura 3.4 Progresión del espectro de enfermedad de la talasemia, que muestra las necesidades de transfusión de las diferentes formas. De Musallam *et al.* 2013, reproducido con licencia de CC BY 4.0.²³

personas con TNDT pueden pasar a depender de las transfusiones (figura 3.4).^{23,24} Por tanto, es importante vigilar cuidadosamente a estas personas y comenzar las transfusiones periódicas en caso es necesario.



Puntos clave: Fisiopatología y manifestaciones de la enfermedad

- La base fisiopatológica de los síndromes talasémicos es el desequilibrio subyacente entre la producción de globina α y la β .
- La característica distintiva de la talasemia β es la EI, que causa anemia, dilatación de la médula ósea, hematopoyesis extramedular y desregulación del metabolismo del hierro.
- En la talasemia α , la EI no es un síntoma destacado en las personas con delección de tres genes de globina α (HbH delecional), pero es más importante en aquellas personas con enfermedad de la HbH no delecional.
- Las personas con talasemia se clasifican en términos generales en personas con TNDT y en personas con TDT.
- Existe un amplio espectro de gravedad de la enfermedad, desde la anemia microcítica leve hasta la anemia grave que requiere transfusiones de sangre periódicas de por vida.
- Las manifestaciones de la enfermedad son deformidades óseas en el cráneo, hepato y esplenomegalia, complicaciones neurológicas y hepáticas, diversas endocrinopatías, vasculopatía, cardiopatía y aumento del riesgo de infecciones.
- A medida que las complicaciones avanzan, las personas que tienen TNDT pueden necesitar transfusiones con regularidad y convertirse en dependientes de transfusiones.

Bibliografía

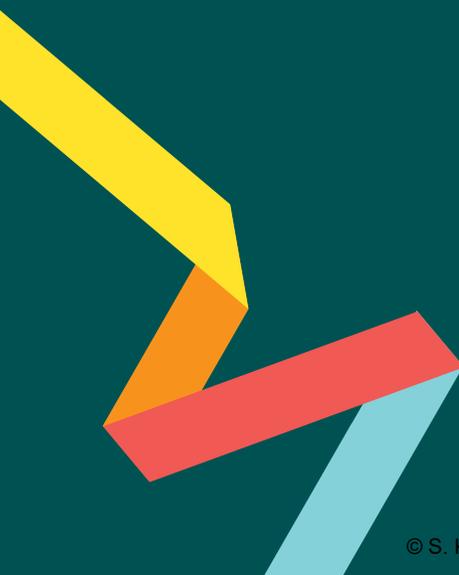
1. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009.
2. Weatherall DJ, Clegg JB, Na-Nakorn S, Wasi P. The pattern of disordered haemoglobin synthesis in homozygous and heterozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 1969;16:251–67.
3. Nathan DG, Gunn RB. Thalassaemia: the consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Am J Med* 1966;41:815–30.
4. Sheth S, Thein S. Thalassaemia: a disorder of globin synthesis. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ et al., eds. *Williams Hematology*, 10th edn. McGraw-Hill, 2021.
5. Rivella S. Ineffective erythropoiesis and thalassemas. *Curr Opin Hematol* 2009; 16:187–94.
6. Fessas P, Loukopoulos D, Kaltsoya A. Peptide analysis of the inclusions of erythroid cells in β -thalassaemia. *Biochim Biophys Acta* 1966;124:430–2.
7. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and clinical manifestations of the β -thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a011726.
8. Pippard MJ, Callender ST, Warner GT, Weatherall DJ. Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet* 1979;2:819–21.
9. Kim A, Nemeth E. New insights into iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol* 2015;22:199–205.
10. Kattamis C, Tzotzos S, Kanavakis E et al. Correlation of clinical phenotype to genotype in haemoglobin H disease. *Lancet* 1988;1:442–4.
11. Styles L, Foote DH, Kleman KM et al. Hemoglobin H-Constant Spring disease: an under-recognized, severe form of alpha thalassaemia. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1997;4:69–74.
12. Mensah C, Sheth S. Optimal strategies for carrier screening and prenatal diagnosis of α - and β -thalassaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021:607–13.
13. Olivieri NF, Weatherall DJ. Clinical aspects of β thalassaemia and related disorders. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009:357–416.
14. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB et al.; Thalassaemia Clinical Research Network. Bone disease in thalassaemia: a frequent and still unresolved problem. *J Bone Miner Res* 2009;24:543–57.
15. Adamopoulos SG, Petrocheilou GM. Skeletal radiological findings in thalassaemia major. *J Res Pract Musculoskelet Syst* 2020;4:76–85.

16. Subahi EA, Ata F, Choudry H et al. Extramedullary haematopoiesis in patients with transfusion dependent β -thalassemia (TDT): a systematic review. *Ann Med* 2022;54:764–74.
17. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ et al. Complications of β -thalassemia major in North America. *Blood* 2004; 104:34–39.
18. Saliba AN, Atoui A, Labban M et al. Thalassemia in the emergency department: special considerations for a rare disease. *Ann Hematol* 2020;99:1967–77.
19. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000;111:467–73.
20. Morris CR, Kuypers FA, Kato GJ et al. Hemolysis-associated pulmonary hypertension in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:481–5.
21. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH et al. Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331:574–8.
22. Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? *Transfusion* 2007;47:792–800.
23. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013;98:833–44.
24. Mussalam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent β -thalassemia. *Haematologica* 2021;106: 2489–92.



Hematology

4 Complicaciones clínicas y su tratamiento



HEALTHCARE

Principios generales

Dada la heterogeneidad de las manifestaciones de la enfermedad (véase la figura 3.3), el tratamiento de la talasemia puede ser complejo y exigir unos conocimientos que van más allá de los que poseen los hematólogos pediátricos y de adultos, por lo que se necesita un enfoque multidisciplinar en los centros de tratamiento. Las decisiones de tratamiento dependen en gran medida de la opinión de los expertos, ya que los datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados para respaldar diversos aspectos del tratamiento siguen siendo limitados. Más allá de las opciones terapéuticas convencionales comentadas con anterioridad, todos los pacientes deben recibir además las vitaminas y otros suplementos apropiados para sustentar la hematopoyesis y plantearse la posibilidad de que reciban asistencia psicosocial.

El paso de la asistencia sanitaria prestada por profesionales y las instalaciones para pacientes pediátricos a la atención para adultos debe hacerse siempre de manera organizada y sistemática. Durante las últimas décadas, la supervivencia de las personas con talasemia ha mejorado mucho, lo que significa que en la actualidad los pacientes adultos, e incluso ancianos, deben también considerarse en riesgo de contraer las enfermedades comunes que afectan a la población general, como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares.¹⁻³

Eritropoyesis ineficaz y anemia crónica

La anemia crónica en los pacientes con talasemia es un marcador de EI que puede derivar en una gran variedad de complicaciones secundarias a la hemólisis y la hipercoagulabilidad: la sobrecarga de hierro primaria (véanse las páginas 41–4), o la anemia y la propia hipoxia de los tejidos. La anemia se ha asociado a un retraso en el crecimiento y el desarrollo, cansancio e intolerancia al esfuerzo, problemas de salud mental e insuficiencia orgánica crónica en adolescentes y adultos jóvenes.⁴⁻⁶ La dilatación de la médula que causa cambios, dolor y deformidad óseos, y la hematopoyesis extramedular que produce hepatoesplenomegalia o pseudotumores, también son característicos de los pacientes con EI y anemia.^{4,6}

El componente hemolítico de la anemia crónica puede llevar a crisis agudas en pacientes con talasemia α y a hipercoagulabilidad y trombosis venosa y arterial secundaria, hipertensión pulmonar

y episodios cerebrovasculares, incluidos infartos asintomáticos, en especial en adultos esplenectomizados y ancianos.⁷⁻⁹

Esplenectomía. Aunque la esplenectomía se ha utilizado en el tratamiento de la talasemia para aumentar la concentración de Hb, se asocia a mayores tasas de enfermedad vascular e infecciones y en la actualidad debe reservarse a casos de hiperesplenismo o esplenomegalia sintomática.^{1,2,8,9}

Transfusiones

En los pacientes con TNDT, la gravedad de la anemia (cada descenso de 1 g/dl en la concentración de Hb) guarda relación con el riesgo de morbilidad y mortalidad, en especial en el caso de una concentración de Hb inferior a 10 g/dl.^{10,11} Hasta hace poco, las transfusiones eran la única opción para tratar la anemia en los pacientes con TNDT.

Se suelen utilizar ocasionalmente en casos de hemorragia o estrés agudos, o con mayor frecuencia, pero durante períodos definidos, para fomentar el crecimiento y el desarrollo en la infancia o para tratar determinadas complicaciones en la edad adulta (tabla 4.1).^{2,9,12}

Se debe tener en cuenta el riesgo de aloinmunización en pacientes que no han recibido transfusiones, ancianos, esplenectomizados y embarazadas. En datos recientes se demuestra que los pacientes con TNDT que reciben tratamiento frecuente con transfusiones presentan una supervivencia más favorable que aquellos que no lo reciben.¹³ Sin embargo, no se recomienda el tratamiento con transfusiones periódicas de por vida en estos pacientes debido al riesgo de sobrecarga de hierro secundaria. Se puede valorar la posibilidad de que los pacientes con TNDT reciban nuevos tratamientos dirigidos a la mejora de la anemia (véase el capítulo 5).^{6,14}

En pacientes con TDT. La mayoría de las enfermedades que se observan en los pacientes con TNDT aparecen con menor frecuencia en los pacientes con TDT, puesto que el tratamiento con transfusiones mejora la anemia y la EI (figura 4.1).¹² A las personas con TDT se les administran transfusiones periódicas de por vida para que alcancen una concentración de Hb objetivo previa a la transfusión de entre 9 y 10,5 g/dl (11-12 g/dl en pacientes con cardiopatía) tras realizarles las pruebas de compatibilidad apropiadas, así como la preparación y el

TABLA 4.1

Usos habituales de la transfusión en la TNDT²

Ocasionales

- Embarazo
- Intervención quirúrgica
- Infecciones

Frecuentes

- Disminución de la concentración de Hb en paralelo con un importante aumento del tamaño del bazo
- Retraso del crecimiento
- Rendimiento insuficiente en el colegio
- Disminución de la tolerancia al esfuerzo
- Retraso del desarrollo sexual secundario en paralelo a la edad ósea
- Signos de cambios óseos
- Crisis hemolíticas frecuentes (enfermedad de la HbH)
- Calidad de vida deficiente
- Prevención o tratamiento de:
 - Enfermedad trombótica o cerebrovascular
 - Hipertensión pulmonar con o sin insuficiencia cardíaca secundaria
 - Pseudotumores hematopoyéticos extramedulares

almacenamiento de un producto de eritrocitos.¹ Las transfusiones conllevan sus propios efectos secundarios, lo que incluye infecciones secundarias, aloinmunización, y lo que es más importante, sobrecarga de hierro secundaria.

Existe una correlación entre la cantidad de sangre transfundida a pacientes con TDT y el uso de los recursos sanitarios.¹⁵

Luspatercept, un fármaco novedoso para la maduración eritroide, está autorizado para el tratamiento de la anemia en adultos con TDT (EE. UU/UE) y TNDT (UE). Véase el capítulo 5 para obtener más información.

Hidroxiurea. Los datos de pequeños ensayos clínicos han mostrado mejorías en la anemia y en la necesidad de transfusiones en pacientes con talasemia β tras el tratamiento con hidroxiurea, pero la magnitud del beneficio a menudo era modesta y no duraba, o quedaba limitada a los pacientes con polimorfismos concretos.¹⁶

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) se asocia a una alta tasa de supervivencia sin enfermedad en niños (menores de 12 años) con TDT y hermanos donantes compatibles. También puede plantearse el TCMH para los pacientes de más edad, en especial aquellos con sobrecarga de hierro, si presentan un perfil de riesgo favorable. La sangre de donante no emparentado, la sangre de cordón umbilical y el trasplante haploidéntico también son opciones cada vez más disponibles para los pacientes en centros especializados.¹⁷

Sobrecarga de hierro

La sobrecarga de hierro ha recibido la mayor parte de la atención en pacientes tanto con TNDT como con TDT durante las últimas décadas, debido a su efecto perjudicial en el perfil de morbilidad a lo largo de todo el proceso asistencial del paciente. La ferritina sérica es el indicador de hierro más ampliamente utilizado, y las mediciones en serie pueden reflejar con exactitud el estado de sobrecarga de hierro en ausencia de inflamación. La medición indirecta de la concentración de hierro en el hígado y el corazón también es posible mediante técnicas de RM (R2 y T2*) que se han validado, frente a las mediciones con biopsia, para reflejar la concentración hepática (CHH) y la concentración miocárdica de hierro.¹⁸⁻²⁰

Quelación del hierro en la TNDT. Incluso en ausencia de tratamiento con transfusiones, la EI en los pacientes con TNDT causa una sobrecarga de hierro acumulada (primaria) indicada por la reducción de la expresión de la hepcidina y el aumento de la absorción intestinal de hierro y su liberación desde el sistema reticuloendotelial.²¹ El hierro se almacena preferentemente en el hígado antes que en el corazón, y el valor de ferritina sérica suele ser inferior en los pacientes con TNDT que en aquellos con TDT con la misma CHH.

Se ha demostrado que una CHH crónica superior a 5 mg/g y una concentración de ferritina sérica por encima de los 800 ng/ml aumentan las hepatopatías y las neoplasias malignas, las endocrinopatías y las osteopatías, así como las manifestaciones vasculares en pacientes con TNDT.^{2,6,22,23}

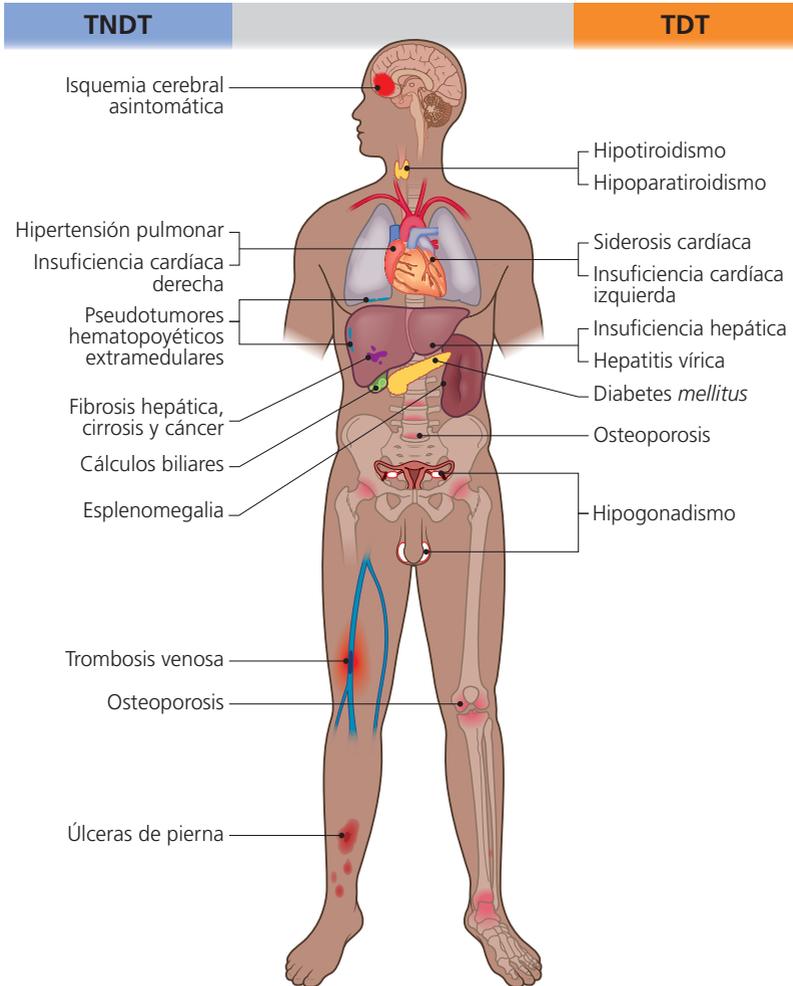


Figura 4.1 Comparación de las complicaciones clínicas padecidas por los pacientes con TNDT y TDT. De Musallam *et al.* 2013, reproducido con licencia de CC BY 4.0.¹²

Se recomienda controlar la sobrecarga de hierro en los pacientes con TNDT mediante la evaluación de la ferritina sérica cada 3 meses, o mediante RM hepática cada 1 o 2 años desde los 10 años de edad (o desde los 15 años en pacientes con enfermedad de la HbH). El tratamiento de quelación del hierro debe iniciarse cuando la concentración de ferritina sérica sea de 800 ng/ml o más o cuando la CHH sea de 5 mg/g o más, con el objetivo de alcanzar una concentración de 300 ng/ml o inferior o menos de 3 mg/g, respectivamente.² El deferasirox (disponible en forma de comprimidos dispersables y recubiertos) es el único quelante del hierro específicamente autorizado para la sobrecarga en la TNDT.²⁴ Los pacientes con TNDT que reciben tratamiento con quelantes del hierro tienen una tasa de mortalidad relacionada con hepatopatías inferior a la de aquellos que no lo reciben.¹³

Quelación del hierro en la TDT. En pacientes con TDT, la sobrecarga de hierro (secundaria) se manifiesta a través de hierro no unido a transferrina, lo que puede causar daños a órganos vitales como el corazón, el hígado y las glándulas endocrinas. Una concentración de ferritina sérica superior a 1000 ng/ml, un valor de CHH superior a 3 mg/g y hasta 7 mg/g, y un valor del T2 cardíaco* inferior a 20 ms se suelen considerar clínicamente significativos. Una concentración de ferritina sérica superior a 2500 ng/ml, un valor de CHH superior a 15 mg/g, y un valor del T2 cardíaco* inferior a 10 ms se asocia a un aumento del riesgo de cardiopatía y de muerte temprana.^{1,6}

Aunque la mortalidad está disminuyendo en zonas con un acceso satisfactorio a los nuevos fármacos quelantes del hierro y a la cuantificación específica del hierro en los órganos mediante RM, se siguen observando concentraciones elevadas de hierro, así como morbilidad y mortalidad a largo plazo debidas a la sobrecarga hepática de hierro.²⁵

En la TDT, se recomienda el tratamiento con quelantes del hierro tras recibir diez unidades de concentrado de eritrocitos o cuando la ferritina sérica es de 1000 ng/ml o más. Se debe controlar la sobrecarga de hierro en los pacientes de forma adecuada y con regularidad mediante los indicadores de hierro disponibles (ferritina sérica, así como RM hepática y cardíaca) con una frecuencia proporcional a

la gravedad de la concentración de hierro existente.^{1,6} Existen tres quelantes del hierro para el tratamiento de la sobrecarga de hierro en los pacientes con TDT.

- Deferoxamina subcutánea, 30–60 mg/kg/día, administrados durante 8–12 horas entre 5 y 7 días a la semana. Los acontecimientos adversos frecuentes son síntomas oculares y auditivos, retraso en el crecimiento óseo, reacciones locales y alergia.
- Deferiprona oral, 75–100 mg/kg/día, administrados tres veces al día. Los acontecimientos adversos frecuentes son síntomas gastrointestinales, artralgia, agranulocitosis y neutropenia.
- Deferasirox oral, 20–40 mg/kg/día, administrados una vez al día, en forma de comprimido dispersable, o 14–28 mg/kg/día, administrados en forma de comprimido recubierto. Los acontecimientos adversos frecuentes son síntomas gastrointestinales, aumento de la creatinina e incremento de las enzimas hepáticas.

Se cuenta con datos suficientes sobre los tres quelantes que demuestran su eficacia para reducir la sobrecarga de hierro sistémica, hepática y (en dosis altas) cardíaca. Los pacientes con sobrecarga de hierro cardíaca o insuficiencia cardíaca graves pueden necesitar biterapia con deferoxamina y deferiprona, o deferoxamina intravenosa. El cumplimiento terapéutico es mejor con los quelantes orales que con la deferoxamina mediante inyección subcutánea, pero se siguen observando problemas de cumplimiento, en especial en adolescentes y adultos jóvenes.^{1,4,6}

Tratamiento de enfermedades características

El tratamiento de la talasemia es mucho más que el abordaje de la EI, la anemia y la sobrecarga de hierro. El control puntual y con regularidad de las enfermedad habituales es esencial para garantizar la introducción temprana de medidas preventivas o de tratamiento antes de que el daño orgánico se torne irreversible (tabla 4.2). La frecuencia y las medidas de control pueden variar en función de la edad y la disponibilidad de los recursos y pueden personalizarse según los factores de riesgo de cada paciente.

TABLA 4.2

Control y tratamiento de las enfermedades en la talasemia⁴

Complicación	Evaluación	Tratamiento
Disfunción cardíaca y arritmia	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografía (sistemática) • Electrocardiograma (sistemático) 	<ul style="list-style-type: none"> • Conforme al tratamiento habitual
Hipertensión pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidad del chorro regurgitante de la válvula tricúspide (sistemática) • Cateterismo cardíaco derecho 	<ul style="list-style-type: none"> • Conforme al tratamiento habitual • Sildenafil • Bosentán
Episodios cerebro-vasculares	<ul style="list-style-type: none"> • RM y ARM (riesgo alto) 	<ul style="list-style-type: none"> • Conforme al tratamiento habitual • Tratamiento profiláctico con antiagregantes plaquetarios
Trombosis venosa	<ul style="list-style-type: none"> • Técnicas de imagen habituales (en caso de signos y síntomas indicativos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento anticoagulante • Profilaxis médica y quirúrgica
Úlceras en las piernas	<ul style="list-style-type: none"> • Exploración física (sistemática) 	<ul style="list-style-type: none"> • Medidas tópicas • Pentoxifilina • Hidroxicarbamida • Hiperoxigenación
Hepatitis vírica	<ul style="list-style-type: none"> • Serología vírica (sistemática en los pacientes transfundidos) • PCR de ADN vírico (en caso de serología positiva) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vacuna contra la hepatitis B • Tratamiento antivírico

CONTINÚA

TABLA 4.2 CONTINUACIÓN

Complicación	Evaluación	Tratamiento
Fibrosis hepática, cirrosis y cáncer	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas funcionales hepáticas (sistemáticas) • Ecografía (riesgo alto) • Fetoproteína α (riesgo alto) • Elastografía transitoria (investigación) 	<ul style="list-style-type: none"> • Conforme al tratamiento habitual
Enfermedad endocrina	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso en el crecimiento (sistemático) • Desarrollo sexual (sistemático) • Pruebas funcionales endocrinas (sistemáticas) • Densidad mineral ósea (sistemática) 	<ul style="list-style-type: none"> • Conforme al tratamiento habitual
Osteopatía	<ul style="list-style-type: none"> • Densidad mineral ósea (sistemática) 	<ul style="list-style-type: none"> • Conforme al tratamiento habitual • Bifosfonatos
Embarazo	<ul style="list-style-type: none"> • Como embarazo de alto riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> • Reconsiderar la quelación del hierro • Profilaxis con anticoagulantes • Mantenimiento de la concentración de Hb y la actividad cardíaca

CONTINÚA

TABLA 4.2 CONTINUACIÓN

Complicación	Evaluación	Tratamiento
Pseudotumores hemato-poyéticos extramedulares	<ul style="list-style-type: none"> • Exploración física y obtención de imágenes para descartar la compresión (en caso de signos y síntomas indicativos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertransfusión • Radiación • Intervención quirúrgica
Crisis hemolítica (enfermedad de la HbH)	<ul style="list-style-type: none"> • Detección sistemática de infecciones • Electrolitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidratación suficiente • Corrección de electrolitos sanguíneos • Control de la temperatura corporal • Antibióticos/antivíricos

ARM, angiografía mediante resonancia magnética; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.



Puntos clave: Complicaciones clínicas y su tratamiento

- La EI y la anemia crónica causan una gran variedad de enfermedades clínicas en pacientes con talasemia que requieren tratamiento.
- Una concentración de Hb inferior a 10 g/dl se asocia a un aumento de la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con TNDT. Hasta hace poco (véase el capítulo 5) no había tratamientos autorizados para solucionar la anemia en estos pacientes.
- La sobrecarga de hierro es una preocupación frecuente en la talasemia, incluso en personas con TNDT, que puede vigilarse con facilidad mediante la concentración de ferritina sérica o a través de la evaluación mediante RM de la concentración de hierro cardíaca y hepática.
- Una concentración sérica de ferritina superior a 800 ng/ml y una CHH crónica superior a 5 mg/g se asocian a un aumento de la morbilidad en los pacientes con TNDT mayores de 10 años, por lo que se recomienda el tratamiento de quelación del hierro con deferasirox.
- La sobrecarga de hierro transfusional en la TDT puede conllevar un aumento de la morbilidad y la mortalidad, por lo que debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes y tratarlos de inmediato.
- Todos los quelantes de hierro disponibles tienen una eficacia y una seguridad comprobadas para la eliminación del hierro en los pacientes con TDT, aunque en diferentes tasas; por tanto, puede que haya que personalizar la elección del tratamiento y la pauta posológica; además, garantizar el cumplimiento sigue siendo esencial.
- Es fundamental que las enfermedades habituales se controlen de inmediato y con regularidad, de manera que se puedan introducir medidas o tratamientos preventivos antes de que el daño a los órganos se a irreversible.

Bibliografía

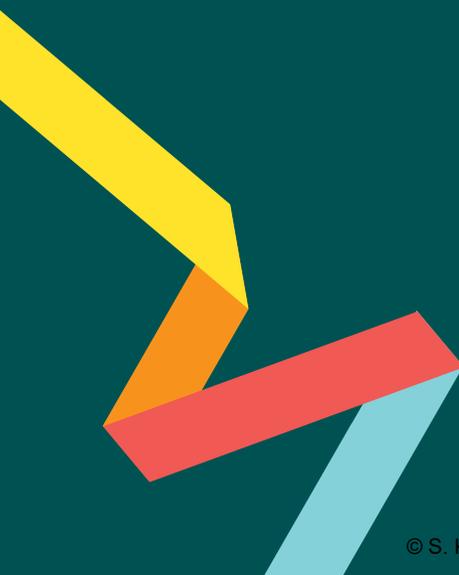
1. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. *2021 Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)*, 4th edn (version 2.0). Thalassaemia International Federation, 2021.
2. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. *Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia*, 3rd edn. Thalassaemia International Federation, 2023.
3. Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of β -thalassemia in adults. *Blood* 2018;132:1781–91.
4. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2018;391:155–67.
5. Mihailescu AM, Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Less ‘reds’ more ‘blues’: hemoglobin level and depression in non-transfusion-dependent thalassaemia. *Ann Hematol* 2020;99:903–4.
6. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -thalassemias. *N Engl J Med* 2021;384:727–43.
7. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassaemia. *Blood* 2002; 99:36–43.
8. Musallam KM, Taher AT, Karimi M, Rachmilewitz EA. Cerebral infarction in β -thalassaemia intermedia: breaking the silence. *Thromb Res* 2012;130:695–702.
9. Taher AT, Musallam KM, Karimi M et al. Overview on practices in thalassaemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115:1886–92.
10. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Risk of mortality from anemia and iron overload in nontransfusion-dependent β -thalassaemia. *Am J Hematol* 2022;97:E78–E80.
11. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Taher AT. Morbidity-free survival and hemoglobin level in non-transfusion-dependent β -thalassaemia: a 10-year cohort study. *Ann Hematol* 2022;101:203–4.
12. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemsias. *Haematologica* 2013;98:833–44.
13. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent β -thalassaemia. *Haematologica* 2021;106:2489–92.
14. Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD, Taher AT. 2021 update on clinical trials in β -thalassaemia. *Am J Hematol* 2021;96:1518–31.

15. Tang CH, Furnback W, Wang BCM et al. Relationship between transfusion burden, healthcare resource utilization, and complications in patients with β -thalassemia in Taiwan: a real-world analysis. *Transfusion* 2021;61:2906–17.
16. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β -thalassemia. *Blood* 2013;121:2199–212; quiz 2372.
17. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014;99:811–20.
18. St Pierre TG, Clark PR, Chuanusorn W et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105:855–61.
19. Carpenter JP, He T, Kirk P et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011;123:1519–28.
20. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106:1460–5.
21. Rivella S. Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Blood* 2019;133:51–8.
22. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassemia intermedia. *Haematologica* 2011;96:1605–12.
23. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S et al. Serum ferritin level and morbidity risk in transfusion-independent patients with β -thalassemia intermedia: the ORIENT study. *Haematologica* 2014;99:e218–21.
24. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Ann Hematol* 2013;92:1485–93.
25. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol* 2020; 105:692–703.



Hematology

5 Nuevos tratamientos



HEALTHCARE

Necesidades no cubiertas y estrategias de desarrollo

Necesidades no cubiertas. Existen varias necesidades no cubiertas para los pacientes con TDT y TNDT. En la TDT, la dependencia crónica del tratamiento con transfusiones periódicas acarrea su propia carga para la salud pública y el aumento del uso de los recursos sanitarios.¹ En muchas partes del mundo en las que los recursos son limitados, un acceso deficiente a las transfusiones supone que los pacientes no puedan alcanzar la concentración objetivo de Hb y por tanto, sufran las consecuencias de la anemia crónica.² A pesar de la disponibilidad de tres quelantes del hierro y de las modernas técnicas de RM para detectar el hierro en los órganos afectados, el acceso limitado, el mal uso o el cumplimiento deficiente del tratamiento con quelantes del hierro supone que muchos pacientes tengan una concentración elevada de hierro y el consiguiente proceso patológico en órganos vitales.²⁻⁴

En la TNDT, existen problemas similares en torno a la quelación del hierro, pero la principal preocupación es la falta de tratamientos específicos autorizados para tratar la anemia en estos pacientes.⁵ Aunque el tratamiento con transfusiones es posible, este exacerba la sobrecarga de hierro y las necesidades de quelación del hierro en los pacientes con TNDT y no es una solución viable para todas las personas.⁶

Objetivos clínicos. Se ha realizado un volumen asombroso de trabajo para entender mejor la fisiopatología de la talasemia e identificar los objetivos del tratamiento. Las nuevas estrategias se han centrado principalmente en la mejora del desequilibrio entre las cadenas de globina α -/ β mediante técnicas de manipulación genética (con intención curativa) o el aumento de la producción de HbF, dirigido a la EI y a la alteración de los eritrocitos, o dirigido a la desregulación del hierro (figura 5.1).⁷ Con independencia del enfoque, los objetivos clínicos son reducir la necesidad de transfusiones o eliminarla por completo en las personas con TDT, lo que lleva a un descenso en el aporte y, con el tiempo, en la sobrecarga de hierro y en la necesidad de quelantes del hierro. En el caso de los pacientes con TNDT, los objetivos clínicos son mejorar la concentración de Hb y evitar la sobrecarga de hierro primaria resultante de la absorción intestinal del hierro, lo que posteriormente reduce o elimina la necesidad de quelación del hierro. A largo plazo, estos beneficios pueden disminuir

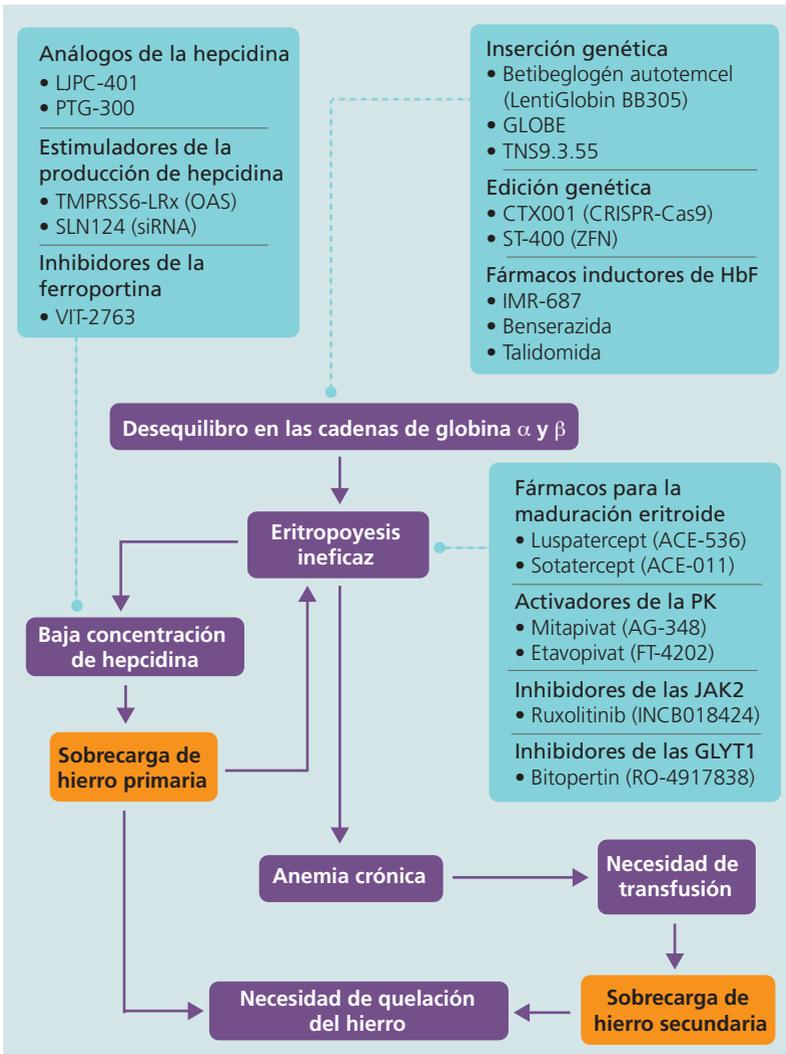


Figura 5.1 Nuevos tratamientos y sus dianas en la talasemia. OAS: oligonucleótidos de antisentido; CRISPR-Cas9: grupos de repeticiones palindrómicas cortas en intervalos regulares vinculadas a nucleasas Cas9; GLYT1: transportador de glicina 1; JAK2: janocinasa 2; PK: piruvato cinasa; siRNA: ácido ribonucleico interferente pequeño; TMPRSS: proteasa de serina transmembranaria; ZFN: nucleasas con dedos de zinc.

la morbilidad y la mortalidad asociadas a la enfermedad.⁷ En este capítulo se abordan nuevos tratamientos que se han autorizado recientemente o que estaban en etapas avanzadas de desarrollo clínico en el momento de la redacción de este documento.

Terapia génica (inserción)

En la actualidad la terapia génica es una opción para los pacientes con talasemia β a fin de sustituir el gen de la globina β defectuoso. Se obtienen células madre y progenitoras hematopoyéticas de un paciente y se someten a la inserción genética de la globina β exógena mediante un vector lentiviral. A continuación, las células se reintroducen en el paciente mediante un TCMH autólogo tras su acondicionamiento y mieloablación. Este procedimiento exige recursos y conocimientos especializados para garantizar la incorporación eficiente del injerto y la transferencia/expresión de un gen con un riesgo mínimo de mutagénesis insercional.

El vector principal creado en grandes programas de ensayos clínicos es LentiGlobin BB305, que transporta un gen de globina β modificado con la sustitución de un aminoácido T87Q (HbAT87Q) que se traduce en la producción de HbA. Los resultados de dos estudios en fase I/II (HGB-204 [NCT01745120] y HGB-205 [NCT02151526])⁸ que incluían a 22 pacientes con TDT de 12 años de edad o más mostraron independencia de transfusiones en 12 de los 13 pacientes que tenían un genotipo no β^0/β^0 , mientras que los pacientes con un genotipo β^0/β^0 presentaron principalmente una reducción de las transfusiones. La seguridad fue la habitual en un TCMH.

Los ensayos clínicos de fase III utilizaron un proceso de transducción más refinado que los estudios de fase I/II e incluyeron a niños más pequeños. Los datos del estudio HGB-207 (Northstar-2, NCT02906202) confirmaron la eficacia y la seguridad para lograr la independencia de las transfusiones en la mayoría (20 de 22) de los pacientes con TDT no β^0/β^0 .⁹ Se está a la espera de los datos finales sobre los pacientes β^0/β^0 del estudio HGB-212 (Northstar-3, NCT03207009).

El producto de terapia génica, betibeglogén autotemcel, fue autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en agosto de 2022 para pacientes adultos y pediátricos con TDT no β^0/β^0 , y que son aptos para recibir un

trasplante, pero que no tienen un hermano donante compatible. Se concedió la autorización basada en dos estudios de fase III comentados anteriormente, en los que el 89 % de los 41 pacientes evaluables lograron la independencia de las transfusiones durante al menos 12 meses. Los ensayos se pausaron en 2021 cuando se identificaron casos de malignización en un estudio paralelo de LentiGlobin en la anemia de células falciformes; sin embargo, finalmente se estimó que no estaban relacionados con la terapia génica. Todos los pacientes incluidos en los ensayos centrales se inscribieron en un estudio de seguimiento a largo plazo durante 13 años (LTF-303, NCT02633943), cuyos resultados preliminares siguen demostrando el mantenimiento de la eficacia y la seguridad. La autorización de comercialización para betibeglogén autotemcel se ha retirado en la UE por motivos comerciales.

Se están evaluando otros enfoques y vectores de inserción genética en ensayos clínicos (por ejemplo, GLOBE y TNS9.3.55).^{10,11}

Edición genética

La síntesis eficaz de las cadenas de globina γ tras el nacimiento puede mejorar el desequilibrio subyacente de las cadenas de globina α/β y la anemia en la talasemia β mediante la producción continua de HbF. Esto se evidencia mediante la observación de que los pacientes con talasemia que tienen HPFH suelen presentar una enfermedad más leve.¹² Más recientemente, en estudios de asociación del genoma completo de variaciones frecuentes en la concentración de HbF se identificó al regulador transcripcional que contiene varios dedos de zinc, *BCL11A*, como el principal regulador del cambio de la Hb fetal a la Hb adulta (postnatal) y el silenciamiento de la HbF.¹³

Varias estrategias de edición genética inhiben la expresión de *BCL11A* mediante el uso de enzimas, incluidos los grupos de repeticiones palindrómicas cortas en intervalos regulares vinculados a las nucleasas Cas9 (CRISPR-Cas9), las nucleasas efectoras similares a un activador de transcripción (TALEN) y las nucleasas con dedos de zinc (ZFN).¹⁴⁻¹⁶ Las células madre y progenitoras hematopoyéticas de un paciente se movilizan, obtienen y editan *ex vivo* mediante ARN guías específicos para la región potenciadora específica de eritroides de *BCL11A*. A continuación, el producto se reinfunde al paciente mediante TCMH autólogo tras el acondicionamiento mieloablativo.

Se están evaluando dos productos de edición en ensayos de fase I/II por su capacidad para reducir la necesidad de transfusiones en los pacientes con TDT. CTX001 (CRISPR-Cas9) se está evaluando en 45 pacientes con TDT y 12 años o más en el estudio CLIMB THAL-111 (NCT03655678) y ST-400 (ZFN) se está evaluando en 6 adultos con TDT en el estudio THALES (NCT03432364). Los resultados provisionales son esperanzadores.¹⁷⁻¹⁹

Luspatercept

Luspatercept (ACE-536) es un fármaco innovador para la maduración eritroide que neutraliza ligandos seleccionados de la superfamilia del TGF- β para inhibir la señalización aberrante de Smad2/3 y mejorar la eritropoyesis en fase avanzada.²⁰ Los datos en fase II que indican que luspatercept reduce la necesidad de transfusiones en pacientes con TDT y mejora la concentración de Hb en pacientes con TNDT²¹ animaron un mayor desarrollo para ambas indicaciones en la talasemia β (véanse los datos de los ensayos clínicos aleatorizados a continuación), lo que se tradujo en su autorización para el tratamiento de adultos con TDT y TNDT.

BELIEVE (NCT02604433) fue un ensayo en fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo en el que se incluyó a 336 adultos con TDT que se asignaron aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir luspatercept (1,0 mg/kg, aumentado progresivamente hasta 1,25 mg/kg) o un placebo cada 3 semanas durante al menos 48 semanas, además del mejor tratamiento sintomático, incluidos la transfusión y el tratamiento de quelación del hierro. En el ensayo se alcanzaron los criterios de valoración primarios al mostrar que un porcentaje significativamente mayor de pacientes que recibían luspatercept alcanzó una reducción del 33 % o mayor de la carga de las transfusiones con respecto al inicio durante las semanas 13 a 24 en comparación con el placebo (21,4 % frente al 4,5 %). Los criterios de valoración secundarios de una reducción del 33 % o más o de un 50 % o más en la carga de transfusiones frente a los valores iniciales en los periodos de 12 o 24 semanas o en otros periodos continuos fijados también respaldaban el tratamiento con luspatercept por encima del placebo. Se observó respuesta en todos los subgrupos de pacientes evaluados. Los acontecimientos adversos de dolor óseo

pasajero, artralgia, mareo, hipertensión e hiperuricemia fueron más frecuentes con luspatercept que con el placebo.²²

En función de estos datos, luspatercept está autorizado en EE. UU. (2019) y Europa (2020) para el tratamiento de la anemia en adultos con talasemia β que requieren transfusiones periódicas de eritrocitos. Además, los datos del seguimiento a largo plazo de BELIEVE empiezan ahora a mostrar un mayor porcentaje de pacientes tratados con luspatercept que pasan a una concentración de ferritina sérica inferior y una tendencia a reducir el uso global de la quelación del hierro.²³ Está en curso un ensayo en fase II en pacientes pediátricos (NCT04143724).

BEYOND (NCT03342404) es un estudio en fase II, aleatorizado (2:1), multicéntrico, con doble enmascaramiento, controlado con placebo para la evaluación de la eficacia y la seguridad de luspatercept en 145 adultos con TNDT y una concentración de Hb de 10 g/dl o inferior. El ensayo alcanzó su criterio de valoración principal con 74 (77,1 %) pacientes en el grupo de luspatercept frente a ningún paciente del grupo de placebo que alcanzaron un aumento medio de la Hb de al menos 1,0 g/dl con respecto al inicio durante un intervalo continuo de 12 semanas durante las semanas 13-24 en ausencia de transfusiones.²⁴ El criterio de valoración secundario clave fue un cambio en la medida del resultado comunicado por el paciente de cansancio/debilidad desarrollado y validado específicamente para pacientes con TNDT (NTDT-PRO T/W). La mejora en el NTDT-PRO T/W no era significativa, pero favorecía a luspatercept por encima del placebo y se relacionaba con la mejora en la concentración de Hb.²⁴

Basándose en estos datos, la Comisión Europea aprobó luspatercept en marzo de 2023 para el tratamiento de la anemia en adultos con TNDT. También se ha añadido como posible opción de tratamiento en este contexto en las directrices de tratamiento de 2023 de la Federación Internacional de Talasemia.²⁵

Mitapivat

Mitapivat (AG-348) es un innovador activador alostérico de micromolécula por vía oral de la forma de piruvato cinasa específica de los eritrocitos (PK-R). Mitapivat ya ha demostrado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos en pacientes con deficiencia de PK²⁶⁻²⁸ y ha recibido la autorización para esta indicación en adultos en EE. UU y Europa.

El suministro de adenosina trifosfato (ATP) en los eritrocitos talasémicos parece ser insuficiente para mantener el buen estado de la membrana, por lo que la eliminación de la globina se precipita. En modelos murinos de talasemia, mitapivat incrementó la concentración de ATP, redujo los marcadores de EI y mejoró la anemia, la supervivencia de los eritrocitos y los índices de sobrecarga de hierro. En un estudio en fase II, abierto y multicéntrico (NCT03692052) se evaluó mitapivat en 20 adultos con TNDT con una concentración de Hb de 10 g/dl o inferior. En total, 16 pacientes (80 %) (11 de 15 pacientes con talasemia β y 5 de 5 pacientes con talasemia α) alcanzaron el criterio de valoración principal de un incremento de Hb de al menos 1,0 g/dl en una o más evaluaciones entre las semanas 4 y 12 de tratamiento, con cambios favorables en los marcadores de eritropoyesis y hemólisis. Los acontecimientos adversos más frecuentes que se produjeron en el 25 % o más de los pacientes fueron insomnio inicial, mareo y cefalea.²⁹ Está en marcha una prolongación a largo plazo del estudio de hasta 10 años de duración. Las mejoras en la concentración de Hb, hemólisis y EI se han mantenido en una mediana de duración de 70,9 semanas, sin acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento.³⁰

ENERGIZE-T (NCT04770779) y ENERGIZE (NCT04770753) son dos ensayos en fase III, multicéntricos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo en los que se evalúa la eficacia y la seguridad de mitapivat (100 mg por vía oral, dos veces al día) en adultos con TDT y TNDT (talasemia α y β). En el ensayo ENERGIZE-T está previsto inscribir a 240 pacientes con TDT durante 48 semanas con una prolongación abierta durante 5 años. El criterio de valoración principal es la respuesta de reducción de las transfusiones, definida como una reducción del 50 % o más en las unidades de eritrocitos transfundidas, con una reducción de al menos 2 unidades de eritrocitos transfundidas en cualquier periodo de 12 semanas consecutivas hasta la semana 48 en comparación con la situación inicial. En el ensayo ENERGIZE está previsto inscribir a 171 pacientes con TNDT durante 24 semanas con una prolongación abierta durante 5 años. El criterio de valoración principal es la respuesta de la Hb, definida como un aumento de 1,0 g/dl o más en la concentración media de Hb desde la semana 12 hasta la semana 24 en comparación con la

situación inicial. También se evaluarán los resultados comunicados por el paciente y los cambios en los índices hemolítico y de hierro.³¹

Fármacos dirigidos a la desregulación de la hepcidina

Se ha determinado que la EI en pacientes con talasemia conduce a la sobrecarga de hierro debido a la reducción en la producción de hepcidina. También se ha determinado una relación bidireccional, según la cual la mejora en la expresión y la concentración de la hepcidina conlleva una mejora de la EI, aunque sigue sin estar claro el mecanismo exacto.³² Puesto que los ensayos terapéuticos iniciales con análogos de la hepcidina (minihepcidinas) en pacientes con TDT y TNDT no fueron alentadores,⁷ la atención se ha desplazado hacia la estimulación endógena de la producción de hepcidina. Esto puede conseguirse mediante la disminución de la proteasa de serina transmembranaria 6 (TMPRSS6), lo que conduce a un aumento de la concentración de hepcidina.^{33,34} Los oligonucleótidos de antisentido (OAS) y la TMPRSS6 dirigida al ARN interferente pequeño (siRNA) se han utilizado de manera eficaz para estimular la producción de hepcidina, reducir la carga de hierro y mejorar la EI y la supervivencia de los eritrocitos en modelos murinos de talasemia.^{35,36}

Ambos enfoques se han transformado ahora en ensayos clínicos en pacientes con talasemia. Se está evaluando la eficacia de TMPRSS6-LRx (OAS subcutáneo) para mejorar la concentración de Hb en al menos 1,0 g/dl en un ensayo de fase II aleatorizado (NCT04059406) en 36 adultos con TNDT y una concentración de Hb de 10 g/dl o inferior. SLN124 (siRNA) se está evaluando en un ensayo de fase II (NCT04718844) en 112 adultos con TNDT (talasemia α y β y síndromes mielodisplásicos).

También se están evaluando los enfoques dirigidos a otros componentes de la vía de regulación del hierro, como la ferroportina transportadora de hierro. El inhibidor oral VIT-2763 demostró tener potencial para limitar la disponibilidad del hierro y mejorar la anemia en modelos murinos de talasemia.³⁷ Tras demostrar la seguridad en un ensayo en fase I,³⁸ se inició el estudio VITHAL (NCT04364269) como ensayo en fase II, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo con el fin de evaluar la eficacia de VIT-2763 para mejorar la concentración de Hb y los índices de hierro en 36 pacientes con TNDT de 12 años o más.



Puntos clave: Nuevos tratamientos

- Los nuevos tratamientos se han centrado principalmente en la mejora del desequilibrio de las cadenas de globina α/β o la desregulación de la EI o el hierro.
- La inserción genética (mediante vectores víricos) y la edición genética (mediante tijeras enzimáticas) son actualmente opciones para reemplazar el gen de la globina β defectuoso o reactivar la expresión del gen de la globina γ para producir HbF y mejorar el desequilibrio entre las cadenas de globina α/β en la talasemia β . Los procedimientos conllevan el TCMH autólogo y la mieloablación.
- Luspatercept (subcutáneo), un fármaco para la maduración eritroide, es en la actualidad una opción autorizada para los pacientes con TDT (EE. UU./EU) y TNDT (UE) tras los datos procedentes de ensayos clínicos que indican su eficacia para reducir la necesidad de transfusiones y aumentar la concentración de Hb, respectivamente.
- Mitapivat (oral), un activador alostérico de la forma de PK específica de los eritrocitos, ha demostrado tener capacidad para mejorar la concentración de Hb en pacientes con TNDT y se está evaluando en ensayos de fase III en pacientes con talasemia α y β , tanto dependiente como no dependiente de transfusiones.
- Existen varios fármacos dirigidos a la vía de desregulación de la hepcidina, para limitar la absorción de hierro y mejorar la EI y la anemia, en las etapas iniciales de desarrollo.

Bibliografía

1. Tang CH, Furnback W, Wang BCM et al. Relationship between transfusion burden, healthcare resource utilization, and complications in patients with β -thalassemia in Taiwan: a real-world analysis. *Transfusion* 2021;61:2906–17.
2. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol* 2020;105:692–703.
3. Betts M, Flight PA, Paramore LC et al. Systematic literature review of the burden of disease and treatment for transfusion-dependent β -thalassemia. *Clin Ther* 2020;42:322–37.
4. Aydinok Y, Porter JB, Piga A et al. Prevalence and distribution of iron overload in patients with transfusion-dependent anemias differs across geographic regions: results from the CORDELIA study. *Eur J Haematol* 2015;95:244–53.
5. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD et al. Untreated anemia in nontransfusion-dependent β -thalassemia: time to sound the alarm. *Hemasphere* 2022;6:e806.
6. Musallam KM, Rivella S, Taher AT. Management of non-transfusion-dependent β -thalassemia (NTDT): the next 5 years. *Am J Hematol* 2021;96:E57–9.
7. Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD, Taher AT. 2021 update on clinical trials in β -thalassemia. *Am J Hematol* 2021;96:1518–31.
8. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med* 2018;378:1479–93.
9. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non- β^0/β^0 genotype β -thalassemia. *N Engl J Med* 2022;386:415–27.
10. Markt S, Scaramuzza S, Cicalese MP et al. Intrabone hematopoietic stem cell gene therapy for adult and pediatric patients affected by transfusion-dependent β -thalassemia. *Nat Med* 2019;25:234–41.
11. Boulad F, Maggio A, Wang X et al. Lentiviral globin gene therapy with reduced-intensity conditioning in adults with β -thalassemia: a phase 1 trial. *Nat Med* 2022;28:63–70.
12. Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD et al. Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with β -thalassemia intermedia. *Blood* 2012;119:364–7.
13. Sankaran VG, Menne TF, Xu J et al. Human fetal hemoglobin expression is regulated by the developmental stage-specific repressor BCL11A. *Science* 2008;322:1839–42.
14. Psatha N, Reik A, Phelps S et al. Disruption of the BCL11A erythroid enhancer reactivates fetal hemoglobin in erythroid cells of patients with β -thalassemia major.

- Mol Ther Methods Clin Dev* 2018;10:313–26.
15. Antoniani C, Meneghini V, Lattanzi A et al. Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/Cas9-mediated editing of the human β -globin locus. *Blood* 2018;131:1960–73.
 16. Bjurstrom CF, Mojadidi M, Phillips J et al. Reactivating fetal hemoglobin expression in human adult erythroblasts through BCL11A knockdown using targeted endonucleases. *Mol Ther Nucleic Acids* 2016;5:e351.
 17. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *N Engl J Med* 2021;384:252–60.
 18. Locatelli F, Ailincă-Luchian S, Bobruff Y et al. CTX001 for transfusion-dependent β -thalassemia: safety and efficacy results from the ongoing CLIMB THAL-111 study of autologous CRISPR-cas9-modified CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells [abstract]. *Hemasphere* 2021;5:335–6.
 19. Smith AR, Schiller GJ, Vercellotti GM et al. Preliminary results of a Phase 1/2 clinical study of zinc finger nuclease-mediated editing of BCL11A in autologous hematopoietic stem cells for transfusion-dependent β -thalassemia [abstract]. *Blood* 2019;134:3455.
 20. Martinez PA, Li R, Ramanathan HN et al. Smad2/3-pathway ligand trap luspaterecept enhances erythroid differentiation in murine β -thalassaemia by increasing GATA-1 availability. *J Cell Mol Med* 2020;24:6162–77.
 21. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR et al. Luspaterecept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with β -thalassemia. *Blood* 2019;133:1279–89.
 22. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al. A Phase 3 trial of luspaterecept in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med* 2020;382:1219–31.
 23. Hermine O, Cappellini MD, Taher AT et al. Longitudinal effect of luspaterecept treatment on iron overload and iron chelation therapy (ICT) in adult patients (pts) with β -thalassemia in the BELIEVE trial [abstract]. *Blood* 2020;136:47–8.
 24. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A et al. Luspaterecept for the treatment of non-transfusion-dependent β -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet Hematol* 2022;9:e733–44.
 25. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. *Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia*, 3rd edn. Thalassaemia International Federation, 2023.
 26. Grace RF, Rose C, Layton DM et al. Safety and efficacy of mitapivat in pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med* 2019;381:933–44.

27. Glenthøj A, van Beers EJ, Al-Samkari H et al. Mitapivat in adult patients with pyruvate kinase deficiency receiving regular transfusions (ACTIVATE-T): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2022;9:e724–32.
28. Al-Samkari H, Galactéros F, Glenthøj A et al. Mitapivat versus placebo for pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med* 2022;386:1432–42.
29. Kuo KHM, Layton DM, Lal A et al. Safety and efficacy of mitapivat, an oral pyruvate kinase activator, in adults with non-transfusion dependent α -thalassaemia or β -thalassaemia: an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet* 2022;400:493–501.
30. Kuo KHM, Layton DM, Lal A et al. P1522: Long-term efficacy and safety of the oral pyruvate kinase activator mitapivat in adults with non-transfusion-dependent alpha- or beta-thalassemia. *Hemasphere* 2022;6(Suppl):1403–4.
31. Kuo KH, Layton DM, Al-Samkari H et al. ENERGIZE and ENERGIZE-T: two phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of mitapivat in adults with non-transfusion dependent or transfusion-dependent α - or β -thalassemia [abstract]. *Hemasphere* 2021;5:848–9.
32. Rivella S. Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Blood* 2019;133:51–8.
33. Nai A, Pagani A, Mandelli G et al. Deletion of TMPRSS6 attenuates the phenotype in a mouse model of β -thalassemia. *Blood* 2012;119:5021–9.
34. Nai A, Rubio A, Campanella A et al. Limiting hepatic Bmp-Smad signaling by matriptase-2 is required for erythropoietin-mediated hepcidin suppression in mice. *Blood* 2016;127:2327–36.
35. Guo S, Casu C, Gardenghi S et al. Reducing TMPRSS6 ameliorates hemochromatosis and β -thalassemia in mice. *J Clin Invest* 2013;123:1531–41.
36. Schmidt PJ, Toudjarska I, Sendamarai AK et al. An RNAi therapeutic targeting *Tmprss6* decreases iron overload in *Hfe*(–/–) mice and ameliorates anemia and iron overload in murine β -thalassemia intermedia. *Blood* 2013;121:1200–8.
37. Nyffenegger N, Flace A, Doucerain C et al. The oral ferroportin inhibitor VIT-2763 improves erythropoiesis without interfering with iron chelation therapy in a mouse model of β -thalassemia. *Int J Mol Sci* 2021;22:873.
38. Richard F, van Lier JJ, Roubert B et al. Oral ferroportin inhibitor VIT-2763: first-in-human, phase 1 study in healthy volunteers. *Am J Hematol* 2020;95:68–77.

Recursos de utilidad

American Society of Hematology
(Sociedad Estadounidense
de Hematología)
Hematology.org

Cooley's Anemia Foundation
(Fundación de la Anemia de Cooley –
EE. UU.)
thalassemia.org

European Hematology Association
(Asociación Europea de Hematología)
ehaweb.org

National Organization for Rare
Disorders (NORD, Organización
Nacional de Enfermedades Raras
de EE. UU.)
rarediseases.org

Thalassemia International
Federation (TIF, Federación
Internacional de la Talasemia)
thalassaemia.org.cy

Thalassaemia & Sickle Cell Society
of NSW (Sociedad para la Talasemia
y Anemia Falciforme de Nueva Gales
del Sur, Australia)
thalnsw.org.au

United Kingdom Thalassaemia
Society (UKTS, Sociedad para la
Talasamia del Reino Unido)
ukts.org

FastTest

**Ya ha leído el libro, ahora póngase a prueba
con las preguntas de los autores**

- Vaya al FastTest correspondiente a este título
GRATUITO en **karger.com/fastfacts**
- Tiempo aproximado **10 minutos**
- Para retener mejor los temas clave haga el
FastTest antes y después de la lectura

- evolución natural, enfermedad posnatal 33–5
 expresión del ARNm alfa₁/alfa₂ 16
 expresión genética de la globina 16–17
 factor de crecimiento transformante β (TGF- β) 26, 28, 55
 factor de crecimiento y diferenciación 11 (GDF 11) 26
 factor similar a Kruppel (KLF1) 19
 ferritina, índice suero/hierro 41, 42, 43, 48
 ferroportina 59
 fisiopatología 26–34
 talasemia beta (β) 32
 eritropoyesis ineficaz 22, 26–9, 31, 32, 38–40
 puntos clave 34
 $\delta\gamma$ gen 16–17
 GDF 11 (factor de crecimiento y diferenciación 11) 26
 gen codificador para la proteína zeta (ζ) 16, 17
 gen epsilon (ϵ) 16
 genotipos 19–21
 glosario 5 – 6, 10
 gravedad de la enfermedad 22, 30
 Hb Bart 29
 Hb Gower 18
 Hb Portland 18
 hemocromatosis hereditaria 22
 Hemoglobina Bart (Hb Bart) 29
 Hemoglobina (Hb)
 aspectos del desarrollo 18–19
 Hb Gower 1/2 18
 Hb Portland 18
 Hemoglobina Bart 29
 composición del heterodímero 16–17
 PHHF 22
 hemoglobinas lepore 22
 aspectos moleculares 16–23
 hemoglobinas lepore 22
 hepatitis vírica 45
 hepatologías 41, 45
 hepcidina 29, 59, 60
 herencia recesiva autosómica 19, 23
 hidropesía fetal 29, 33
 hidroxiurea 41
 hipertensión pulmonar 31, 38, 40, 42, 45
 hipogonadismo 42
 hipotiroidismo/hipoparatiroidismo 42
 incidencia, global 10–11
 incidencia/prevalencia global 10–11, 12
 índice ferritina/hierro sérico 41, 42, 43, 48
 inhibidor oral VIT-2763 59
 LentiGlobin BB305 54
 liberación de eritropoyetina 28
 lista de abreviaturas 5–6
 luspatercept (ACE-536) 53, 56, 57, 60
 manifestaciones de la enfermedad 26–34
 heterogeneidad 33, 38
 véase también
 complicaciones
 manifestaciones postnatales de la enfermedad 30–4
 médula ósea 28, 31, 32, 34
 metabolismo del hierro
 producción de hepcidina 29, 59, 60
 resultados de la EI 28–9
 aumento de la absorción/sobrecarga 31, 41–4, 48, 52
 quelación del hierro 41–3
 mitapivat (AG-348) 53, 57, 60
 modificadores genéticos de gravedad 23
 mutaciones
 deleciones del gen alfa (α) 19
 genes de globina beta (β) 10–11
 talasemias beta (β) 21
 deleciones 1, 20
 mutaciones de la Hb Constant Spring 19
 asintomático 21
 mutaciones
 asintomáticas 21
 mutaciones Constant Spring 5, 20, 29, 30
 mutaciones de la Hb Constant Spring (HbCS) 5, 19, 20, 29, 30
 nucleasas con dedos de zinc (ZFN) 53, 55
 nucleasa TALEN 53, 55

- nuevos tratamientos 51–60
 - BELIEVE (NCT02604433) 56–7
 - BEYOND (NCT03342404) 57
- objetivos clínicos 52–4
- ensayos clínicos 54–5, 56–7, 60
- ENERGIZE-T/ENERGIZE 58–9
- edición genética 53, 55–6
- terapia génica (inserción) 53, 54–5, 60
- tratamientos para la desregulación de la hepcidina 59, 60
- puntos clave 53, 60
- luspatercept 53, 56, 57, 60
- mitapivat (AG-348) 53, 57, 60
- objetivos 52
- necesidades no cubiertas 52

- objetivos clínicos para nuevos tratamientos 52–54
- osteoporosis 42

- paludismo 11, 12
- persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHF) 20, 22
- PHHF (persistencia hereditaria de hemoglobina fetal) 20, 22
- prevalencia, global 10–11
- proteasa de serina transmembranaria 6 (TMRSS6) 59

- puntos clave
 - complicaciones clínicas 48
 - base/clasificación molecular 23
 - nuevos tratamientos 51, 60
 - fisiopatología/manifestaciones de la enfermedad 34
 - síndromes talasémicos 12
- recursos de utilidad 65
- recursos, útiles 65
- reducción de la esperanza de vida extramedular de los eritrocitos 28
- región de control del locus de la globina beta(RCL β) 16, 17
- resonancia magnética (RM) 43
- riñones 28

- salud/cribado fetal 29
- Síndrome de Gilbert 23

- talasemias alfa (α)
 - desequilibrio entre la globina α/β 26
 - epidemiología 10, 11, 12
 - etiopatogenia de los genotipos 19, 20
 - HbH 29
 - incidencia 11
- talasemias beta (β)
 - desequilibrio de globina α/β 26
 - epidemiología 10, 11, 12
 - eritropoyesis ineficaz 26–9
 - etiopatogenia de los genotipos 20–1
- talasemias beta (β) (*cont.*)
 - fisiopatología 28, 32
 - mutaciones genéticas 10–11
 - terapia génica (inserción) 54–5
- talasemia delta (δ) 10, 12
- talasemias delta beta ($\delta\beta$) 20, 21
- talasemia dependiente de transfusiones (TDT) 31
 - complicaciones clínicas 42
 - fetal/postnatal 31, 33, 34
 - quelación del hierro 41–3
 - indicaciones de las transfusiones 40
 - necesidades no cubiertas 52
- talasemia gamma (γ) 10, 12
- talasemia intermedia *véase* talasemia no dependiente de transfusiones (TNDT)
- talasemia mayor *véase* talasemia dependiente de transfusiones (TDT)
- talasemia no dependiente de transfusiones (TNDT) 31
 - complicaciones clínicas 42
 - quelación del hierro 43
 - postnatal 33, 34
 - indicaciones de las transfusiones 40
 - necesidades no cubiertas 52
- TCMH (trasplante de células madre hematopoyéticas) 41, 54

- TDT *véase* talasemia dependiente de transfusiones (TDT)
- terapia génica de inserción 54–5, 60
- terapia genética (inserción) 54–5, 60
- terminología 5–6, 10
- tipos de Hb postnatales 18–19
- TMPRSS6 (proteasa de serina transmembranaria 6) 59
- transferrina 43
- transfusiones 39–40, 52
- trasplante de células madre hematopoyéticas (TCPH) 41, 54
- trombosis venosa 42, 45
- tumores
 hematopoyéticos extramedulares 47
 hematopoyéticos 47
véase también eritropoyesis
- TNDT *véase* talasemia no dependiente de transfusiones (TNDT)
- úlceras de pierna 42, 45
- vasculopatía 31, 34
- ventaja genética de la talasemia heterocigótica, paludismo 11, 12



Fast Facts

Síndromes talasémicos

9

¿Qué son los síndromes talasémicos?

15

Conocimiento y clasificación molecular

25

Fisiopatología y manifestaciones de la enfermedad

37

Complicaciones clínicas y su tratamiento

51

Nuevos tratamientos

Este documento ha sido posible gracias a la contribución de Agios. Agios no tuvo ningún tipo de influencia en el contenido y todos los puntos se sometieron a una revisión editorial independiente.

