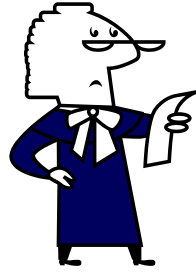


E-REVISTA-1



- ANTECEDENTES
- LOS OBJETIVOS Y LOS ACTORES DEL PROYECTO EQUALITY
- EL DESARROLLO DEL PROYECTO EQUALITY
- EL MANEJO DE LA TALASEMIA

1

ANTECEDENTES:

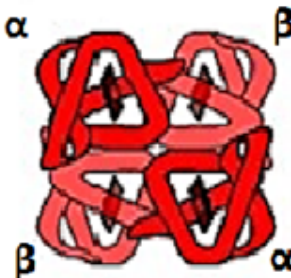
Las hemoglobinopatías constituyen los trastornos monogénicos recesivos más comunes en todo el mundo, y el tratamiento de las personas afectadas presenta una carga de enfermedad global considerable. β -talasemia se caracteriza por la síntesis reducida ($\beta +$) o ausencia ($\beta 0$) de las cadenas de β -globina en la molécula de HbA, lo que resulta en la acumulación de cadenas de α -globina no unidas que precipitan en precursores eritroides en la médula ósea y en los eritrocitos maduros, lo que conduce a una eritropoyesis ineficaz y hemólisis periférica (Figura).

2

Con una mutación en uno de los dos genes de la β -globina, se forma un portador con una menor producción de proteínas, pero con suficiente hemoglobina



Sin mutación.
Suficiente Hemoglobina



No portador de talasemia

Con una mutación
Menos Hemoglobina



Portador de la β -talasemia sin enfermedad, pero con menos hemoglobina (anemia leve)

Con dos mutaciones
No β -globina



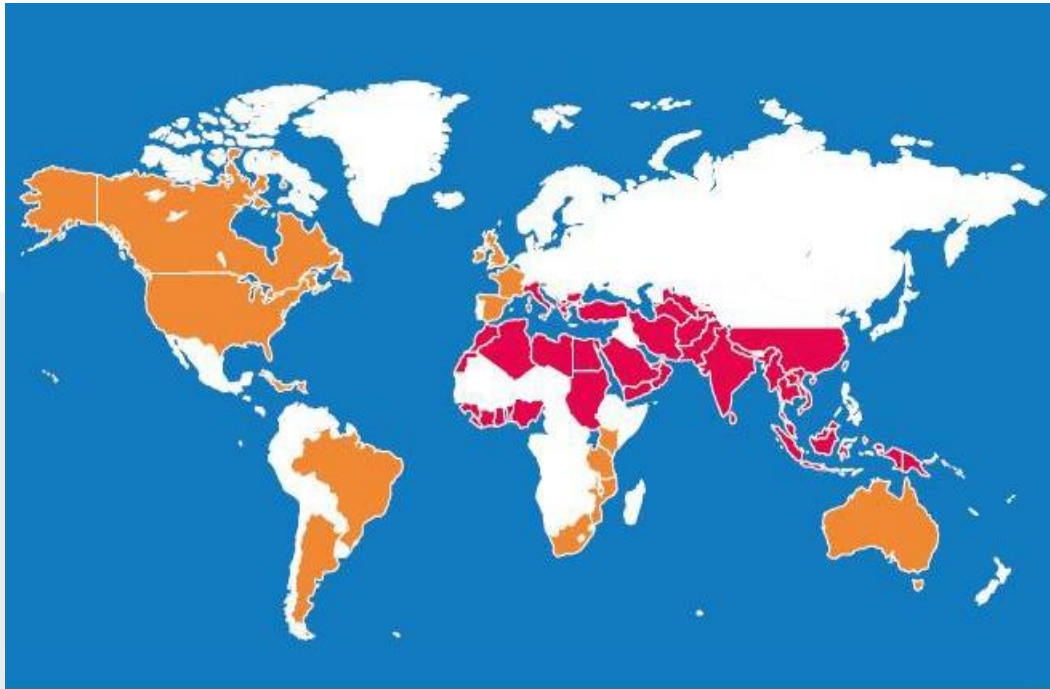
Paciente de β -talasemia mayor con anemia severa



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Aproximadamente el 1.5% de la población mundial son heterocigotos (portadores) de las β -talasemias: hay una alta incidencia en poblaciones que se extienden desde la cuenca Mediterránea en todo el Medio Oriente, el subcontinente Indio, el Sudeste de Asia, Melanesia y hacia las Islas del Pacífico (Figura; en amarillo las áreas después de las inmigraciones).



3

Más de 30,000 bebés nacen con β -talasemia homocigótica en todo el mundo cada año y hay 100 millones de individuos que son portadores de beta-talasemia asintomáticos.



Our fight will endure until there's a cure

REVISTA-1

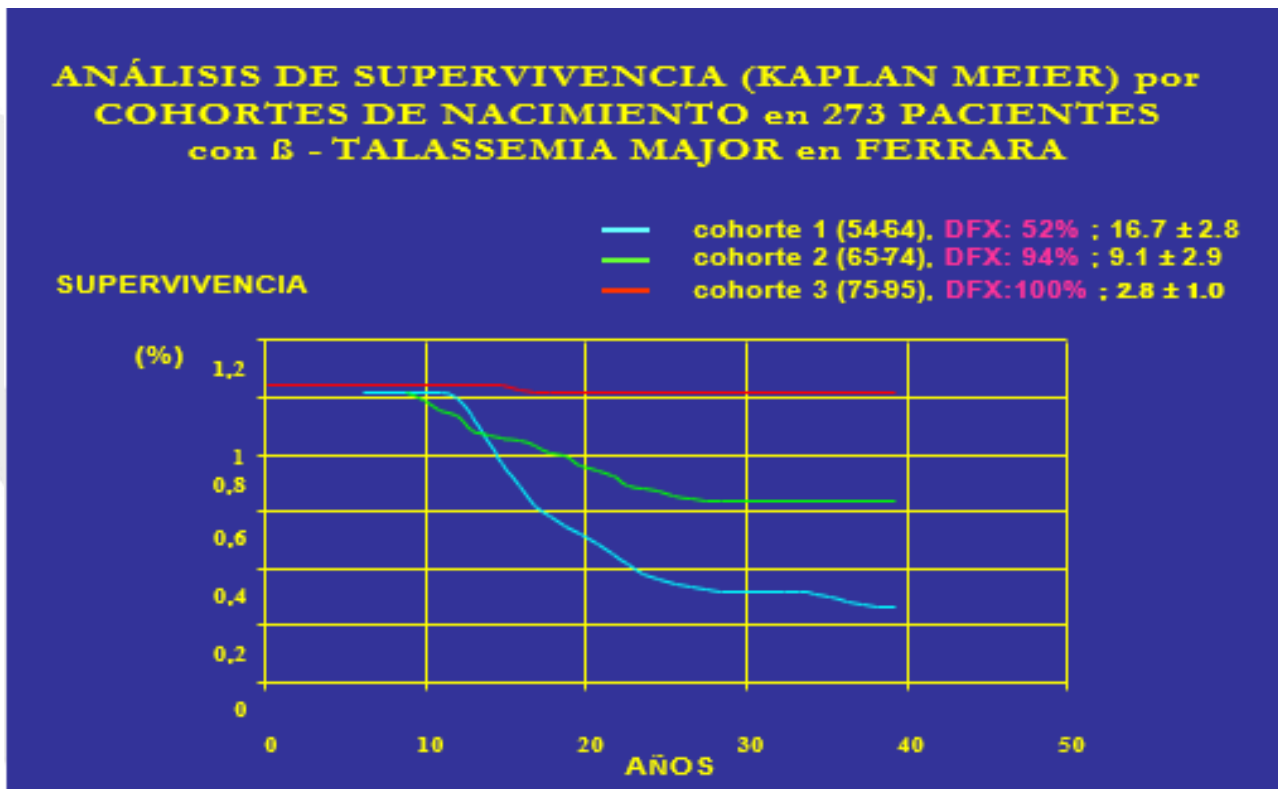


Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Se reconocen tres condiciones clínicas y hematológicas de gravedad creciente: el estado de portador de β -talasemia, β -talasemia intermedia (talasemia no transfusional dependiente, NTDT) y β -talasemia mayor (TM).

Hoy en día en los países desarrollados, la supervivencia de los pacientes en tratamiento convencional aumentó a 40-50 años; también se espera que en el futuro cercano se extienda más a la senilidad (Figura).



4



REVISTA-1



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Paralelamente a la mejora significativa de las principales características clínicas de la enfermedad (anemia severa, cambios óseos, hepatoesplenomegalia y atrofia del crecimiento), los pacientes adultos sufren complicaciones que están relacionadas principalmente con transfusiones y las enormes cantidades de aporte de hierro transfusional que afectan la corazón, hígado y glándulas endocrinas.

Estas complicaciones, especialmente las de las glándulas endocrinas son muy comunes entre los pacientes longevos, que requieren atención médica especial y son seguidas por especialistas.

5

Los avances recientes en el tratamiento de los síndromes de talasemia han llevado a una mejor supervivencia y una mejor calidad de vida entre las talasémicas en todo el mundo. Sin embargo, los pacientes con talasémica con múltiples transfusiones continúan teniendo varias complicaciones entre las cuales las endocrinopatías contribuyen a una morbilidad significativa (tabla).



Our fight will endure until there's a cure

REVISTA-1

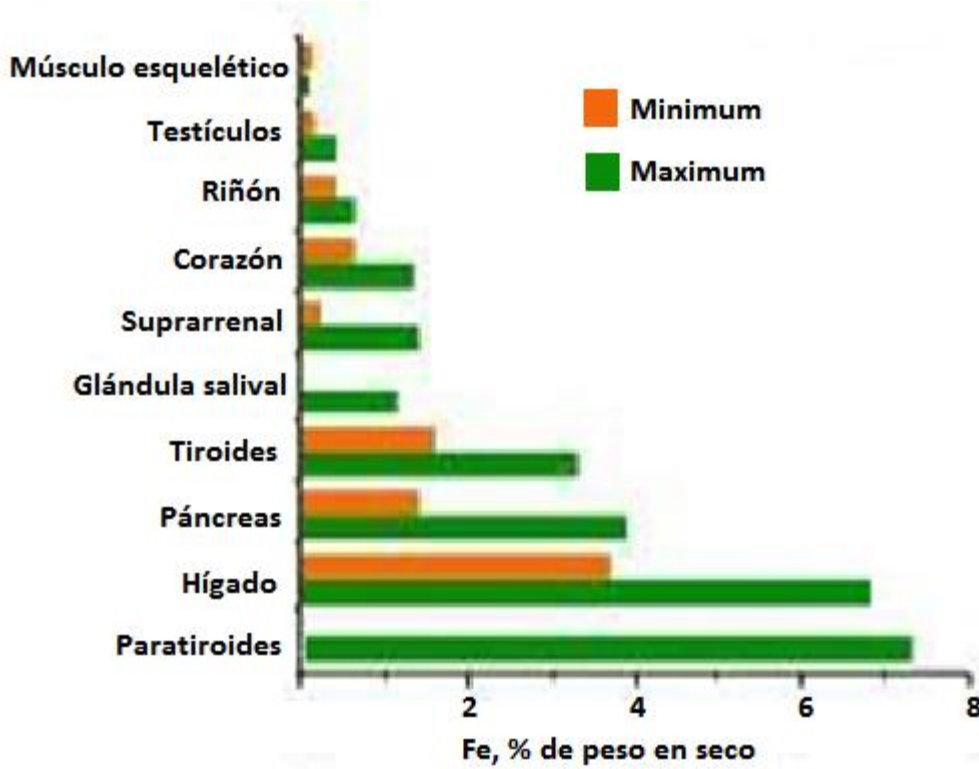
Prevalencia de endocrinopatías en los pacientes con sobrecarga de hierro con β -talasemia mayor en diferentes países.

Complicaciones endocrinas (% en ambos sexos)	Chipre (n=436)	Grecia (n=262)	Italia (n=1861)	Norteamérica (n=262)	Irán (n=220)	Turquía (n=252)
Hipogonadismo	35.2	42	49	42	35	50
Diabetes mellitus (GHD)	9.4	5/27	4.9	5	8.7	9.3/6.6
Estatura baja (ITG)	35	32	-/12.4	32/3	39.3	-/10
Hipotiroidismo primario	5.9	4	6.2	4	7.7	29
Hipoparatiroidismo	1.2	4	3.6	4	7.6	4

6

Más de 1 endocrinopatía: 13%, 2 endocrinopatías: 1% (De: *Cummingham MJ, Mackin EA, Neufeld EJ, et al. Complications of beta-thalassemia major in North America. Blood.2004; 104:34-39*)

Aparte de la sobrecarga de hierro (Figura, adaptada de Modell B, Mathews R. BirthDefects Orig Artic Ser. 1976; 12:13), otros factores responsables del daño orgánico han sido señalados previamente, incluida la hipoxia crónica, debido a la anemia, que puede potenciar la toxicidad de la deposición de hierro en las glándulas endocrinas.



LOS OBJETIVOS DEL PROYECTO EQUALITY

Los objetivos del programa son preparar una guía, que incluya un seguimiento regular de los pacientes, para capacitar a los médicos en los trastornos del crecimiento y las complicaciones endocrinas en la talasemia y para lograr una mejor calidad de vida de los pacientes.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



LOS ACTORES DEL PROYECTO EQUALITY

Debido a que el reconocimiento temprano de las complicaciones asociadas, la institución del tratamiento apropiado que incluye el régimen de transfusión y la terapia de quelación y el tratamiento específico de cada complicación son las claves para una gestión exitosa, en 2015, un proyecto llamado EQUALITY fue presentado por 3 países (Turquía, España e Italia) y aprobado por la Unión Europea (UE) con el objetivo de capacitar a médicos y enfermeras, que atienden a pacientes jóvenes y adultos jóvenes con talasemia mayor (TM), en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de trastornos endocrinos. El programa de entrenamiento es único y diverso, aunque mantiene un objetivo común para proporcionar una mejor calidad de vida a los pacientes con TM con trastornos del crecimiento y complicaciones endocrinas.

8

Para lograr este objetivo, los programas de capacitación cumplen con los siguientes objetivos principales: proporcionar las experiencias clínicas y oportunidades educativas necesarias para construir una base sólida de conocimientos médicos, habilidades de pensamiento



Our fight will endure until there's a cure

REVISTA-1



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



crítico, capacidad para el diagnóstico y habilidades técnicas, y para crear especialistas capaces de practicar la atención médica culturalmente competente necesaria en nuestras cada vez más frecuentes situaciones encontradas por pediatras o hematólogos, se desarrollará material de capacitación, como: guías, folletos, videos y publicaciones médicas.

EL DESARROLLO DEL PROYECTO EQUALITY

El proyecto EQUALITY se desarrollará en el transcurso de 2 años (hasta 2018). El proyecto se lleva a cabo bajo la coordinación de Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı (Mediterranean Blood Diseases Foundation, (AKHAV) con tres socios locales y dos socios europeos (España e Italia). El coordinador principal es *el Prof. Dr. Duran Canatan, hematólogo pediátrico y genetista y presidente de AKHAV. Como socios locales fueron seleccionados el Centro de Proyectos de Gobernación de la UE de Antalya (CEUPA), el Centro de Talasemia Adem Tolunay del Hospital de Capacitación e Investigación de Antalya y la Asociación de Talasemia Antalya.*

9

Los socios asociados son: Unidad de Eritropatología y Trastornos de la Hematopoyesis. Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras (IJC) y

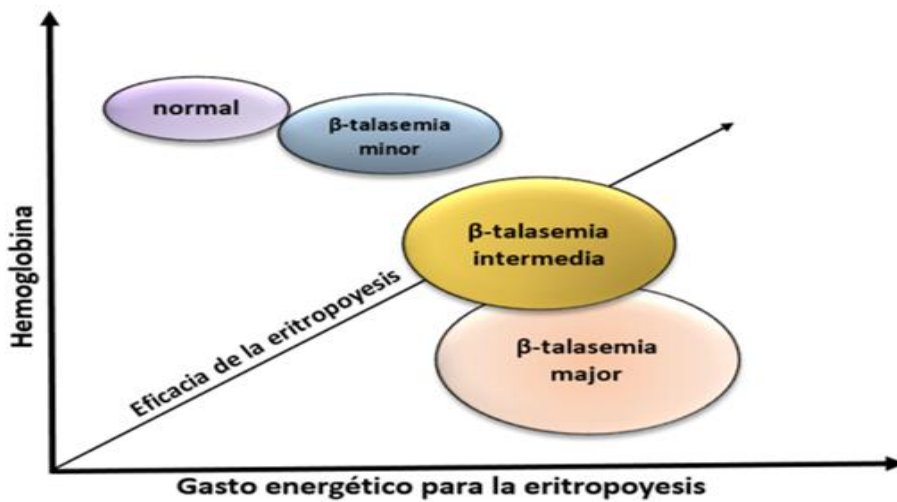


REVISTA-1

la Universidad de Barcelona (Prof. Dr. J.L. Vives Corrons, España) y la Clínica ambulatoria pediátrica y endocrina, Hospital Quisisana de Ferrara (Prof. Dr. V. De Sanctis).

TRATAMIENTO CONVENCIONAL: TERAPIA TRANSFUSIONAL

El objetivo de la terapia de transfusión es permitir el crecimiento normal y el nivel de actividad y prevenir los cambios esqueléticos asociados con la hiperplasia medular (Figura).



10

Efectos de la transfusión en la β- talasemia

Positivos

- ↓ EMP
- ↑ Hcpidina
- ↓ Absorción de hierro
- ↓ Eritropoyesis endógena
- ↓ Esplenomegalia progresiva

Negativos

- ↓ Iron overload potential
- allo-immunization



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Una terapia de transfusión adecuada también reducirá la esplenomegalia y el hiperesplenismo y disminuirá la absorción de hierro en la dieta. Los productos de elección son concentrados de glóbulos rojos agotados de leucocitos y emparejados con el fenotipo de antígeno rojo del paciente para al menos D, C, c, E, y Kell.

La sangre completa o la sangre sin leucocitopenia no son aptas para transfusiones regulares, ya que las reacciones transfusionales no hemolíticas son comunes. Cuando sea posible, se recomiendan unidades grandes de menos de dos semanas de edad. El objetivo de la transfusión es suspender la eritropoyesis tanto como sea posible.

11

Las transfusiones generalmente deben administrarse en un intervalo de tres a cuatro semanas.

Los objetivos apropiados de la terapia de transfusión y la seguridad óptima de la sangre transfundida son los conceptos clave en el protocolo para la administración habitual de glóbulos rojos a pacientes con talasemia.



REVISTA-1



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Los objetivos principales son:

1. Mantenimiento de la viabilidad y función de los glóbulos rojos durante el almacenamiento, para garantizar un transporte suficiente de oxígeno
2. Uso de eritrocitos del donante con una recuperación normal y vida media en el receptor
3. Logro del nivel de hemoglobina apropiado
4. Evitar reacciones adversas, incluida la transmisión de agentes infecciosos

TRATAMIENTO CONVENCIONAL: TERAPIA DE QUELACIÓN DE HIERRO

12

La desventaja más seria de las transfusiones que salvan vidas es la acumulación inexorable de hierro dentro de los tejidos. Para prevenir las complicaciones orgánicas debido a la sobrecarga de hierro, el paciente debe ser quelado, ya que el cuerpo humano tiene muchos mecanismos para absorber, transferir y almacenar hierro, pero ninguno para su excreción.

La toxicidad del hierro aparece cuando la carga de hierro, en un tejido y sangre particulares, excede la capacidad de unión del hierro y, en consecuencia, aparece hierro libre no transferrínico (Figura).



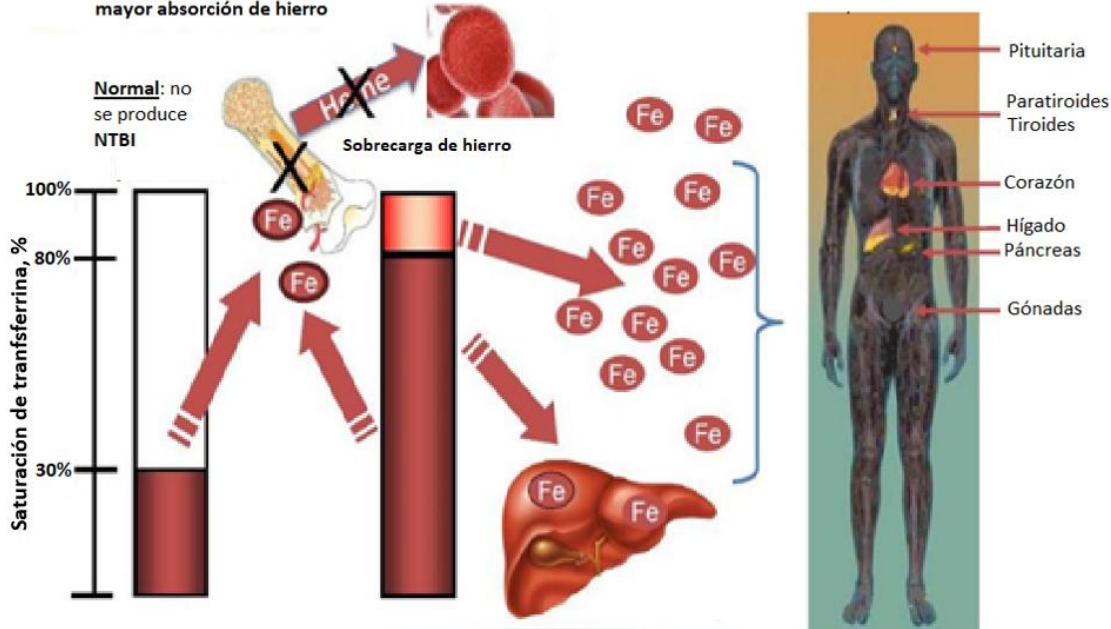
REVISTA-1

Saturación de transferrina debido a:

- Transfusiones de sangre frecuentes, o
- Eritropoyesis ineficaz que conduce a una mayor absorción de hierro

Formación subsiguiente
de TNTBI en plasma

Hierro descontrolado
cargando órganos



Hasta la fecha, hay 3 clases principales de quelantes de hierro: hexadentados (deferroxamina - DFO), en los que 1 átomo de hierro está unido a 1 molécula de DFO; bidentado (deferiprona-DFP), en el que 1 átomo de hierro está unido a 3 moléculas de DFP; y tridentada (deferasirox - DFX), en la cual 1 átomo de hierro está unido a 2 moléculas DFX. Los objetivos de la terapia de quelación de hierro y las propiedades de diferentes agentes quelantes de hierro se informan en las siguientes dos figuras.

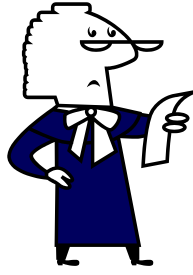
Propiedad	Dereroxamida (DFO)	Deferiprone (DFP)	Deferasirox
Dosis habitual	25-60 mg/kg/día	75 mg/kg/día	20-40 mg/kg/día
Ruta	s.c., i.v. 8-12h, 5días/semana	p.o. 3 veces al día	p.o. 1 vez al día
Vida media	20-30 min	3-4 h	8-16 h
Excreción	Urinario, fecal	Urinario	Fecal
Efectos adversos	Reacciones locales, oftalmológicas, auditivas, retraso del crecimiento, alérgicas.	Alteraciones GI, agranulocitosis / neutropenia, artralgia, enzimas hepáticas elevadas	Alteraciones GI, erupción cutánea, aumento leve no progresivo de creatinina, oftalmología, auditivo, aumento de las enzimas hepáticas
Estado	Con licencia	Con licencia	Con licencia
Indicaciones aprobadas	Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a anaemias dependientes de la tansfusión	Talasemia mayor	Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a anaemias dependientes de la tansfusión

La quelación efectiva reduce o previene la acumulación de hierro y el daño orgánico mediado por hierro, lo que resulta en una disminución constante de la morbilidad y la mortalidad. La terapia combinada (uso de dos quelantes el mismo día) puede inducir un balance de hierro negativo y puede revertir el hipogonadismo y las complicaciones endocrinas en sujetos con sobrecarga de hierro.

14

Los estudios a largo plazo han demostrado que la deferiprona y la deferoxamina (DFO) aceleran la quelación del hierro al reducir rápidamente el hierro hepático, la ferritina sérica y la siderosis miocárdica.

E-REVISTA-2



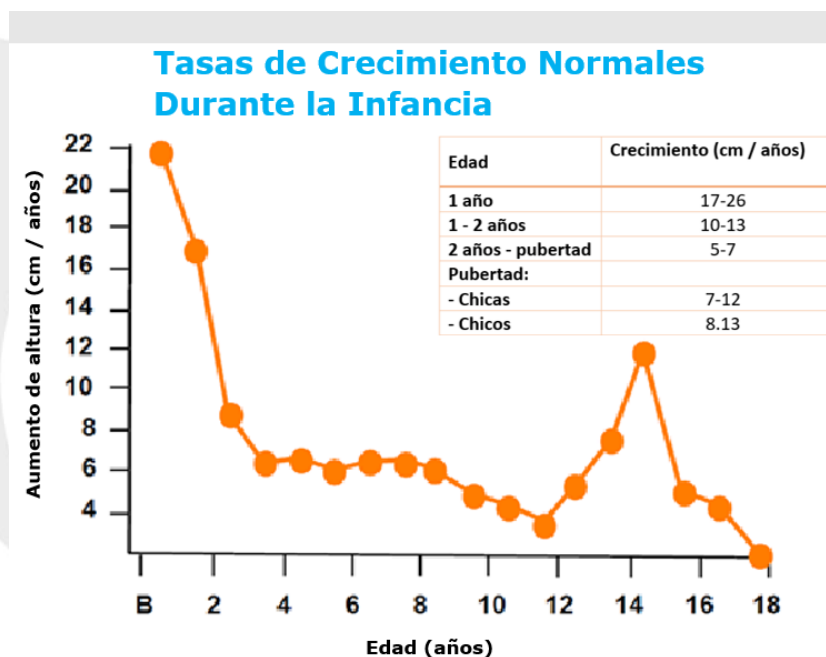
- **BAJA ESTATURA**
- **RETRASO EN LA PUBERTAD**
- **HIPOGONADISMO**

1

BAJA ESTATURA

Los pacientes con talasemia múltiple múltiple (TM) transfundidos con frecuencia desarrollan complicaciones endocrinas graves, principalmente debido a sobrecarga de hierro, anemia y enfermedad hepática crónica, que requieren un diagnóstico rápido, tratamiento y un seguimiento cercano por parte de los especialistas.

La tasa de crecimiento normal durante la infancia se informa en la figura.



2

El retraso del crecimiento se produce casi invariablemente en β -talasemia homocigótica.

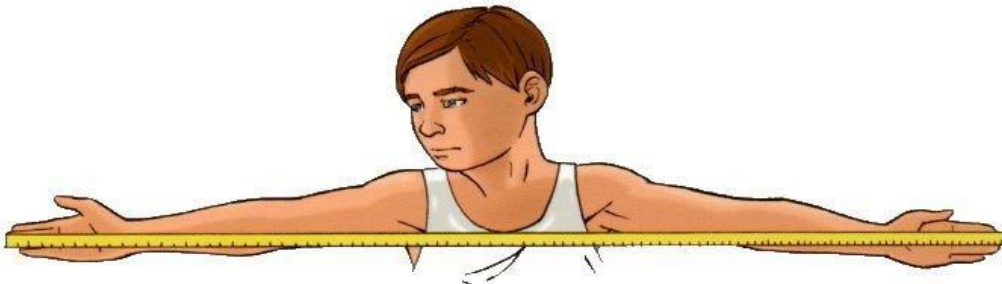
Se observa un retraso significativo en el tamaño de las ancas de pie y sentado (Figuras), peso, biacris (hombro, figura) y bicristal (cresta ilíaca).



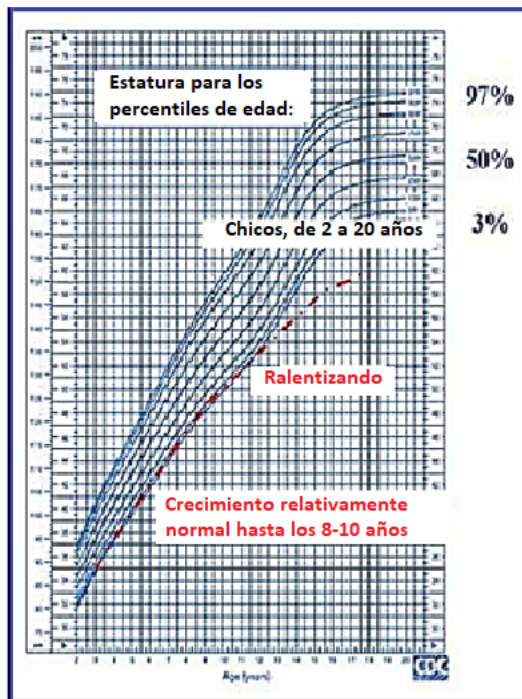
Altura de pie y
altura sentada



3



Después de la edad de 4 años, los patrones de crecimiento longitudinal muestran tasas consistentemente más bajas que las de los controles normales. La edad ósea se retrasa con frecuencia después de la edad de 6-7 años.



- Velocidad de crecimiento normal o subnormal entre el nacimiento y los primeros años de edad
- Disminución de la velocidad de altura en los años de la pubertad.
- Pubertad reducida

4

El retraso del crecimiento se vuelve marcadamente severo con la falla del crecimiento puberal. Con la introducción de altos regímenes de transfusión y la quelación de hierro eficiente, el crecimiento lineal prepuberal se ha mejorado

notablemente. Sin embargo, aún se observa un crecimiento anormal en la mayoría de los pacientes durante la última infancia y la adolescencia. La prevalencia de baja estatura en sujetos con TM se informa en la tabla.

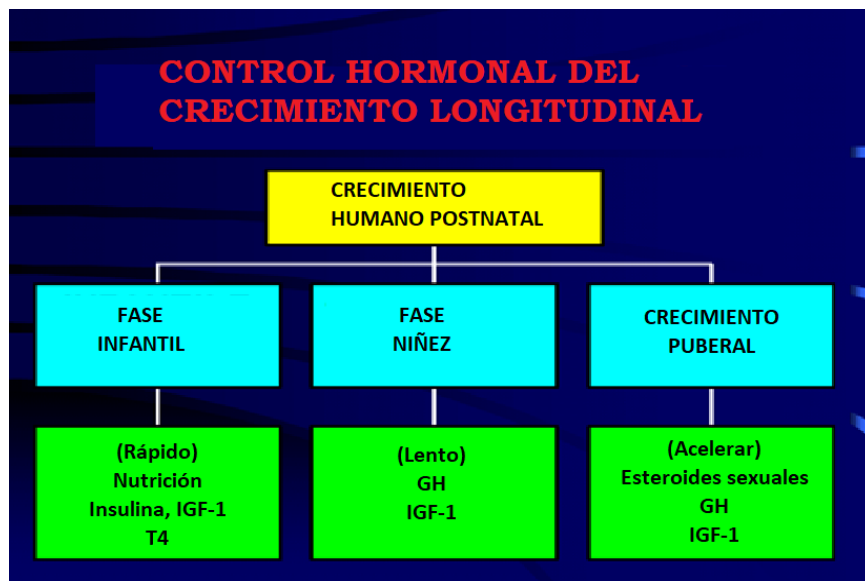
Prevalencia de baja estatura en la talasemia

País	Retraso del crecimiento
Chipre	35%
Grecia	32%
Egipto	---
Katar	62%
Rumania	42%
America del norte	---

5

La fase de crecimiento de la infancia depende de la hormona del crecimiento (GH). La fase puberal depende tanto de la secreción de GH como de los esteroides sexuales.

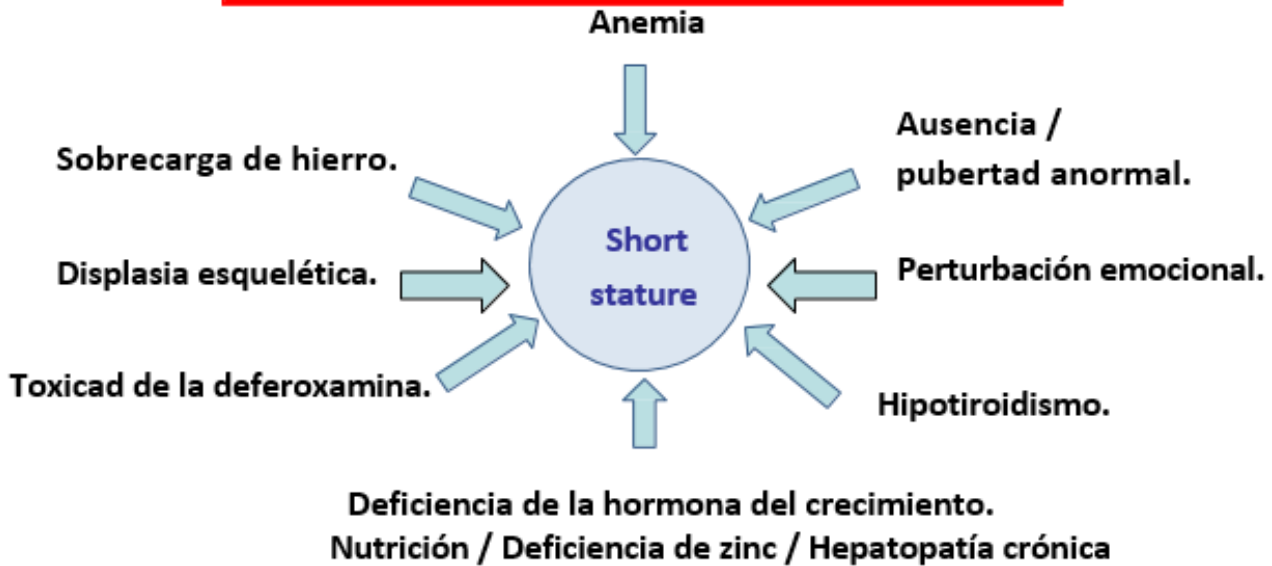
Además, la nutrición adecuada y el aumento de peso juegan un papel importante para mediar en el crecimiento durante todas sus fases (Figura).



El daño inducido por la hemosiderosis de las glándulas endocrinas está implicada como una de las principales causas de la falla del crecimiento. Sin embargo, otros factores podrían contribuir considerablemente en la etiología de este retraso en el crecimiento que incluye (a) hipoxia anémica crónica secundaria a una baja concentración de hemoglobina; (b) toxicidad del tratamiento con deferoxamina; (c) aumento en el gasto de energía debido a una alta renovación eritropoyética y trabajo cardíaco; (d) deficiencias nutricionales que incluyen calorías, ácido fólico, zinc y vitamina A; (e) alteración de la homeostasis del calcio y la enfermedad ósea y (f) disfunción pancreática o hepática (Figura).

6

Las causas de la falta de crecimiento en Tal. Pacientes



La clasificación de los trastornos GH-IGF y la prevalencia de la deficiencia de la hormona del crecimiento se dan en las tablas.

7

1. Trastornos de la secreción de GH

- *Disfunción neocortical disfunción neurosecretora*
- *Insuficiencia-deficiencia de la hormona de crecimiento hipotalámica (GHD)*
- *GHD hipofisaria*

2. Trastornos de la secreción post GH

- *Daño defectuoso en la síntesis de IGF en el sitio del producto IGF*



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Prevalencia de deficiencia de GR en talasemia

País	Prevalencia, %
Qatar - Dona (n = 81)	45%
Egipto - Alejandría (n = 120)	40%
Egipto - El Cairo (n = 30)	33%
Qatar	38%
Rumania	40%
Grecia - Atenas	38%
Turquía - Esmirna	40%
Irán - Shiraz (n = 138)	(53.5%) chicos ,(46.5%) chicas
Italia - Ferrara (adultos)	8% hombres, 9% mjeres
Italia - Roma (adultos)	32%
Italia - Milán (adultos)	22% (severa), 19% (parcial)

El crecimiento de los pacientes debe evaluarse cada 6 meses mediante una medición precisa de las alturas y el peso de pie y sentado. Se calcula la velocidad de crecimiento anual, el índice de masa corporal y la relación segmento superior / inferior. La altura media de los padres se registra. Los datos de crecimiento se trazan en gráficos ajustados étnicamente o en gráficos ajustados internacionalmente (WHO). El crecimiento de los pacientes debe evaluarse cada 6 meses mediante una medición precisa de las alturas y el peso de pie y sentado. Se calcula la velocidad de crecimiento anual, el índice de masa corporal y la relación segmento superior / inferior.

La altura media de los padres se registra. Los datos





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



de crecimiento se trazan en gráficos ajustados étnicamente o en gráficos ajustados internacionalmente (WHO).

En la tabla se presenta un protocolo de investigación y tratamiento en pacientes con estatura baja (menos del 3er percentil) y / o velocidad de crecimiento reducida (menos del percentil 10 para la edad ósea).

Los procedimientos y las evaluaciones, en general, no son diferentes de los de los pacientes no talasémicos:

1. Examen auxológicos: Aaltura de pie y altura sentada, longitud del brazo (de Acromion) y estadio puberal (Tanner)
2. Edad ósea (Tanner/Whitehouse o Greulich/Pyle)
3. Pruebas de función tiroidea: FT4 y TSH
4. IGF-1 e IGF-BP3
5. Pacientes prepúberes: LH, FSH; Testosterona, 17 oestradiol
6. Pruebas rutinarias de sangre; Análisis de sangre completos: análisis de sangre completa y diferencial, pruebas de función hepática, calcio y fosfato, fosfatasa alcalina, creatinina sérica, electrolitos, ferritina sérica, colesterol en ayunas, triglicéridos, magnesio y zinc sérico
7. Análisis de orina
8. Análisis de crecimiento
9. Prueba de estimulación de la hormona del crecimiento (GH) para la secreción de GH

9



REVISTA-2



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



El diagnóstico de la deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés) generalmente es sencillo en los niños ya que hay retraso del crecimiento.

Sin embargo, en los adultos, el diagnóstico de GHD suele ser un desafío. La GHD en adultos es un síndrome clínico asociado con falta de bienestar, depresión, sentimientos de aislamiento social, disminución de la energía, alteraciones en la composición corporal con masa ósea y muscular reducida, disminución del rendimiento del ejercicio y capacidad cardíaca y metabolismo lipídico alterado con aumento en adiposidad.

10

El manejo consiste en optimizar las transfusiones de sangre, mejorar la nutrición con una dieta equilibrada de alto contenido calórico y suplementos de zinc, vitamina D, calcio y ácido fólico. Optimizando la quelación del hierro a través de los nuevos quelantes orales y la quelación intensiva y combinada.

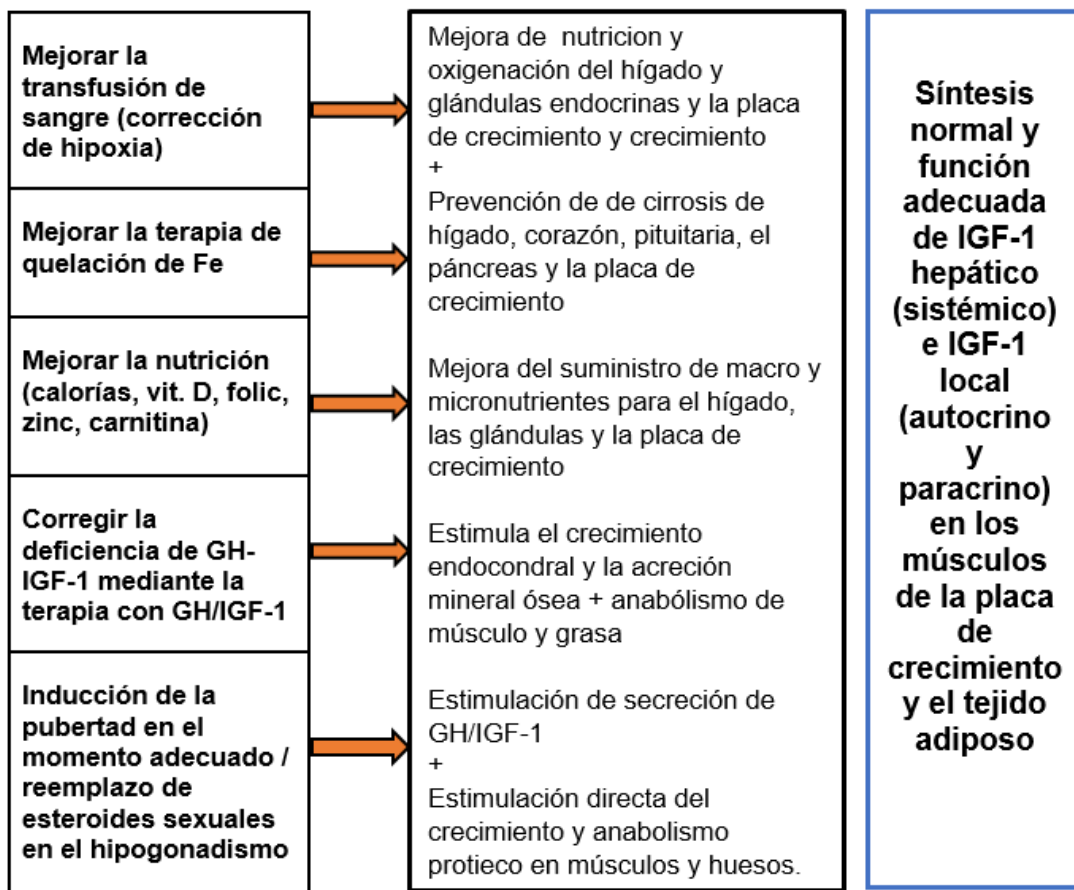


REVISTA-2

Además, el diagnóstico temprano y el tratamiento de las endocrinopatías y la inducción de la pubertad en el momento adecuado son esenciales. Por último, el apoyo psicológico es obligatorio.

A continuación se presenta un diagrama de flujo para la evaluación y el tratamiento del retraso del crecimiento en la talasemia.

Cómo prevenir el retraso del crecimiento en la talasemia mayor

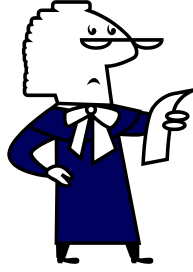




Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



E-REVISTA-3



1

- INTOLERANCIA A LA GLUCOSA Y DIABETES MELLITUS (DM)
- HIPOTIROIDISMO
- HIPOPARATIROIDISMO



REVISTA-3



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



INTOLERANCIA A LA GLUCOSA (IGT) Y DIABETES MELLITUS (DM)

Las anomalías de tolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus (DM) son complicaciones comunes en pacientes con TM. Las alteraciones de la homeostasis de la glucosa van desde el aumento de la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa leve a la diabetes mellitus manifiesta. Los pacientes con trastornos leves suelen ser asintomáticos; la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) es común, y se presenta en hasta 24%.

2

La prevalencia de DM y tolerancia alterada a la glucosa (IGT) en adolescentes y adultos jóvenes con TM tratados convencionalmente con desferrioxamina varía en diferentes series (hasta 10.5% y 24%, en diferentes series. La variación considerable en la aparición de anomalías glucémicas puede ser parcialmente explicado por las marcadas diferencias en la composición por edad de las cohortes, sus antecedentes genéticos, los regímenes de transfusión, el grado de quelación y el método de detección utilizado.

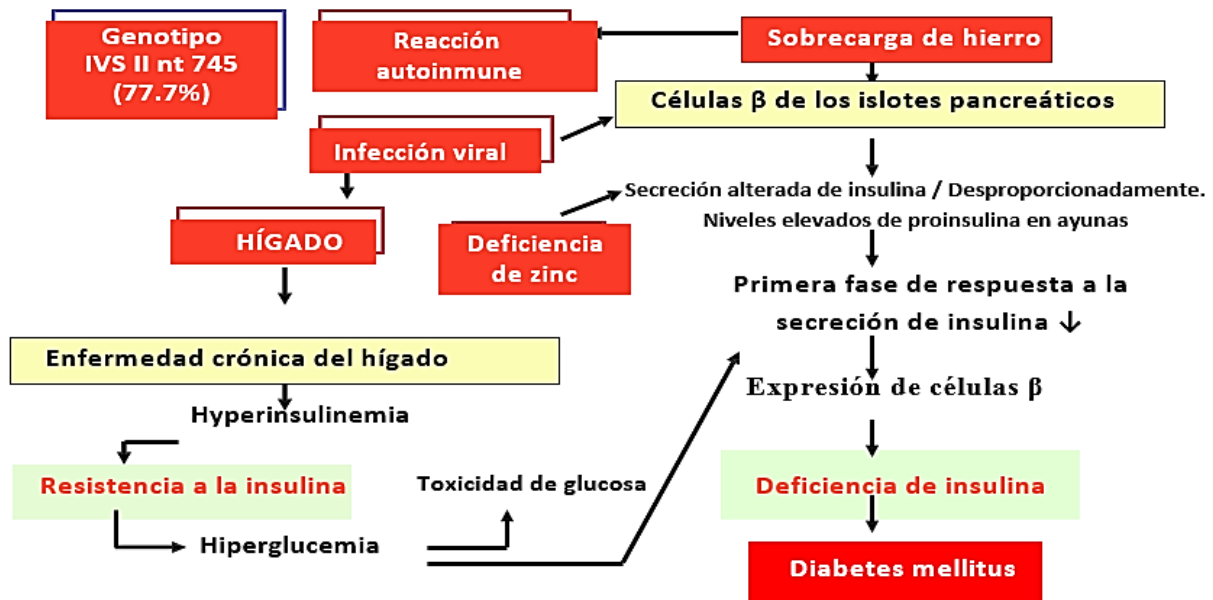


Our fight will endure until there's a cure

REVISTA-3

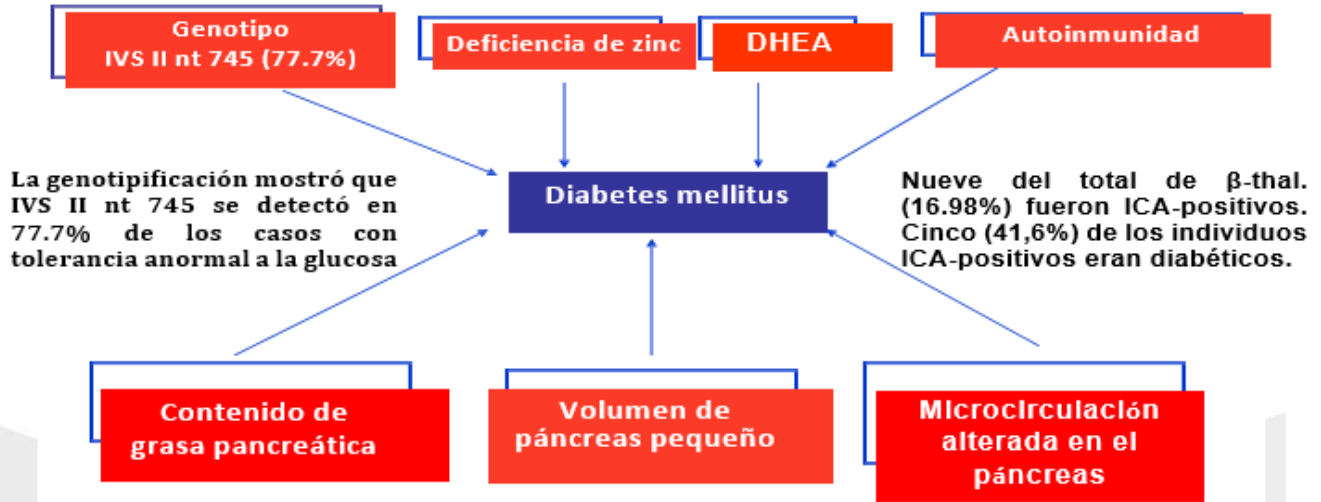
El insulto inicial parece deberse a la resistencia a la insulina mediada por hierro en lugar de la producción defectuosa de insulina, pero el daño de las células β pancreáticas y la deficiencia de insulina se desarrollan posteriormente como resultado del daño tóxico directo de la deposición de hierro.

HYPOTHETICAL PATHOGENESIS OF DISTURBED GLUCOSE TOLERANCE IN THALASSAEMIA



3

La interacción entre la siderosis hepática, la hepatitis C, la deficiencia de zinc, la autoinmunidad, la autoinmunidad, el contenido de grasa pancreática y el genotipo del paciente puede facilitar y acelerar la progresión a DM (Figura).



El reconocimiento temprano de las anomalías de glucosa es esencial. OGTT se debe hacer en cada paciente con TM después de la edad de diez años o antes si es necesario.

4

Diagnóstico

El método más preciso para evaluar el metabolismo alterado de la glucosa en pacientes con TM sigue siendo controvertido.

Recomendamos la glucemia en ayunas, la insulina y el cálculo del índice de evaluación del modelo homeostático (HOMA-IR).

La prueba oral de tolerancia a la glucosa en sujetos con ferritina sérica alta y / o enfermedad hepática crónica puede identificar a pacientes con alto riesgo de desregulación de la glucosa y se ha recomendado a los 10, 12, 14 y 16 años de edad y anualmente a partir de entonces.

Categoría	Categoria
Diabetes mellitus (DM) 1. Insulino-dependiente (IDDM, tipo I)	Síntomas típicos: glucosuria, cetonuria; glucosa plasmática aleatoria (PG) > 200 mg / dL
2. No dependiente de insulina (NIDDM, tipo II)	PG en ayunas > 140 mg/dL con 2 horas + valor intermedio > 200 mg/dL en OGTT ** más de una vez y en ausencia de factores precipitantes
Intolerancia a la glucosa (IGT)	FPG <140 mg / dL con 2 horas > 140 mg/dL en OGTT **
<p>* <i>Los detalles de esta clasificación y su justificación se pueden encontrar en National Diabetes Data Group: Clasificación y diagnóstico de diabetes mellitus y otras categorías de tolerancia a la glucosa. Diabetes 1979; 28: 1039.</i></p> <p>** <i>Prueba de tolerancia oral a la glucosa: 1.75 mg / kg de peso corporal, hasta un máximo de 75 g.</i></p>	

5

El diagnóstico de IGT y DM se realiza actualmente



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



durante un período de salud basal estable de acuerdo con los criterios de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA).

Manejo

- La terapia intensiva de quelación de hierro y la prevención y el tratamiento de la hepatitis C crónica son ahora los problemas más importantes en la gestión del deterioro de la homeostasis de la glucosa en pacientes con β -talasemia dependiente de la transfusión.
- El manejo de la DM debe ser individualizado.
- Dieta saludable adecuada para DM (según lo evaluado y asesorado por un dietista experto).
- Actividad física regular
- Hay datos publicados muy limitados sobre la eficacia y la seguridad de los agentes antidiabéticos orales en pacientes con TM. Los únicos fármacos utilizados en estudios pequeños en este contexto con buen efecto fueron metformina, glibenclamida, sitagliptina o acarbosa.

6



REVISTA-3



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



- Cuando se desarrolla DM manifiesta, los pacientes requieren inyecciones subcutáneas diarias de insulina para normalizar los niveles de azúcar en la sangre.
- Los pacientes diabéticos con TM deben ser examinados regularmente por un equipo multidisciplinario especializado con experiencia tanto en diabetes como en TM, incluida la educación continua sobre el autocontrol de la diabetes. El equipo debe incluir un endocrinólogo y dietista con experiencia en MT.
- Las mujeres TM con diabetes preexistente deben tener asesoramiento y planificación previos al embarazo para apuntar a un control glucémico óptimo antes y durante el embarazo a fin de minimizar los resultados adversos del embarazo.
- El monitoreo del control glucémico en los pacientes con talasemia es el mismo que el de los pacientes con DM no talasémicos.
- Los pacientes diabéticos con TM deben ser atendidos regularmente por un equipo

7



Our fight will endure until there's a cure

REVISTA-3



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



multidisciplinario especializado con experiencia tanto en diabetes como en MT, incluida la autogestión continua de la diabetes y la educación continua. El equipo debe incluir un endocrinólogo y dietista con experiencia en MT.

- Monitoreo de auto-glucosa (SGM) en casa usando glucómetros.
- Cetonas en la orina si el nivel de azúcar en la sangre es > 250 mg / dl.
- La determinación de fructosamina es útil para controlar la diabetes en estos pacientes.
- Una prueba de microalbúmina se usa para detectar signos tempranos de daño renal en personas que están en riesgo de desarrollar enfermedad renal (una vez al año). Si se detecta albúmina en la orina (microalbuminuria), debe confirmarse mediante una nueva prueba dos veces dentro de un período de 3-6 meses.
- Evaluación de retinopatía.

8



REVISTA-3

HIPOTIROIDISMO

La disfunción tiroidea observada en pacientes con TM incluye anomalías primarias causadas por hipotiroidismo de la glándula tiroides, hipotiroidismo subclínico (tabla) así como hipotiroidismo secundario (CH).

Hipotiroidismo	Suero FT4	Suero TSH	Respuesta de TSH a TRH	Tratamiento
Subclínico	Normal	Incremento marginal (TSH: 5-8 mIU/L)	Aumentado	Obsevación
Medio	Marginalmente bajo	Elevado	Exagerado	L-tiroxina
Clínico	Bajo	Elevado	Exagerado	L-tiroxina

Clave: FT4 - Tiroxina libre; TSH - hormone stulatin tiroides; TRH - Tirotropina liberando hormone.

9

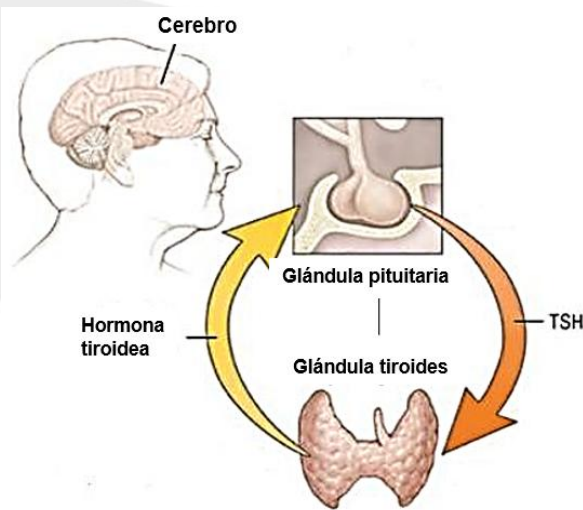
La frecuencia de hipotiroidismo muestra una discrepancia según la región, la calidad del tratamiento y los protocolos de tratamiento.

La frecuencia informada de las disfunciones tiroideas

oscila entre 13% y 60% en diferentes estudios y se produce después de los 10 años de edad, independientemente de la diferencia en la tasa de prevalencia, en gran parte como en la forma de hipotiroidismo subclínico.

Hemos documentado una prevalencia de CH del 6% en pacientes con una edad cronológica inferior a los 21 años y del 7,9% en los mayores de 21 años (Figura). Los médicos deben estar alertas para el diagnóstico de CH a través de una interpretación precisa de las pruebas de función tiroidea

10



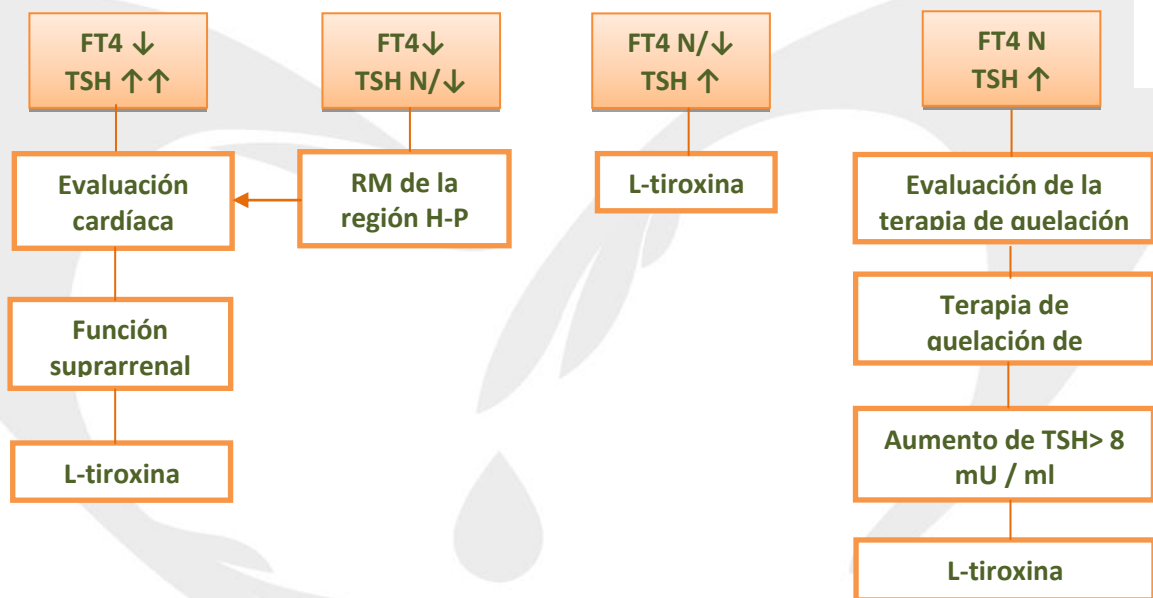
- **El hipotiroidismo central estuvo presente en 26 (7,6%) pacientes con TM.**
- **Su edad promedio fue de 29.9 ± 8.4 años, 14 (53.8%) eran hombres y 12 (46.1%) eran mujeres.**
- **Los médicos deben estar alertas para el diagnóstico de CH a través de una interpretación precisa de las pruebas de función tiroidea**

Tratamiento

El tratamiento depende de la gravedad de la insuficiencia orgánica (figura). Un buen cumplimiento de la terapia de quelación puede prevenir o mejorar el hipotiroidismo (hipotiroidismo subclínico - TSH basal de 5 a 8 mUI / ml).

Los pacientes con hipotiroidismo leve o manifiesto deben recibir L-tiroxina, siempre que el paciente tenga niveles normales de cortisol.

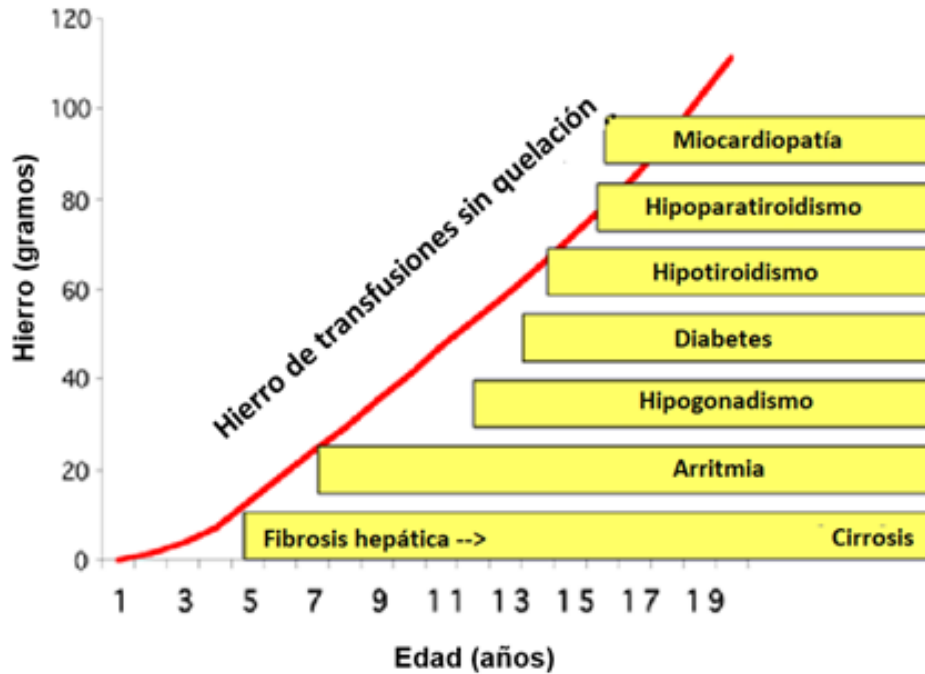
¿Cuándo tratar?



HIPOPARATIROIDISMO

En la población general, el hipoparatiroidismo (HPT) puede ser transitorio o permanente, heredado o adquirido, o causado por la incapacidad de la glándula paratiroides para sintetizar o secretar PTH. Esto puede deberse al desarrollo anormal de la glándula paratiroides, la destrucción del tejido paratiroideo o la resistencia periférica a la PTH.

Edad en el momento del diagnóstico de HT





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



En la población general, el hipoparatiroidismo (HPT) puede ser transitorio o permanente, heredado o adquirido, o causado por la incapacidad de la glándula paratiroides para sintetizar o secretar PTH. Esto puede deberse al desarrollo anormal de la glándula paratiroides, la destrucción del tejido paratiroideo o la resistencia periférica a la PTH.

Investigaciones

- a) El diagnóstico se basa en niveles bajos de calcio sérico, alto contenido de fosfato y niveles bajos de PTH, con respecto al nivel de calcio sérico.
- b) ECG para detectar cualquier anomalía en la actividad eléctrica del corazón.

13

Tratamiento

HPT requiere una terapia de por vida con vitamina D o metabolitos. Tanto el tratamiento insuficiente como el excesivo pueden conducir a resultados involuntarios que pueden ser irreversibles.



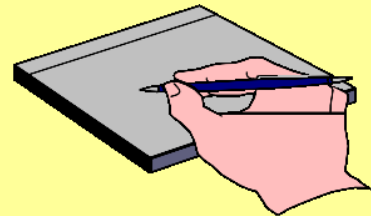
REVISTA-3

Tratamiento

- Administración de solución IV de calcio con control cuidadoso en casos con tetania e insuficiencia cardíaca:

Gluconato de calcio 10 ml al 10% de solución IV durante 20-30 min y repetir según sea necesario en casos con tetania generalizada más lenta Infusión continua más lenta de gluconato de calcio en casos menos agudos

- Análogos orales de vitamina D
- Calcitriol 0.25-1 mg
- Control el calcio sérico
- Se puede usar restricción de fosfato
- Control la excreción urinaria de calcio para evitar la hipercalciuria $Ca / Cr > 0.21$



14

En los pacientes tratados con tratamiento subcutáneo o tardío con HPT, donde existe una combinación de hipocalcemia crónica e hiperfosfatemia, pueden producirse calcificaciones ectópicas en los órganos (Figura y Tabla). En el paciente sobre tratado, el riesgo de cálculos renales y nefrocalcinosis aumenta notablemente.

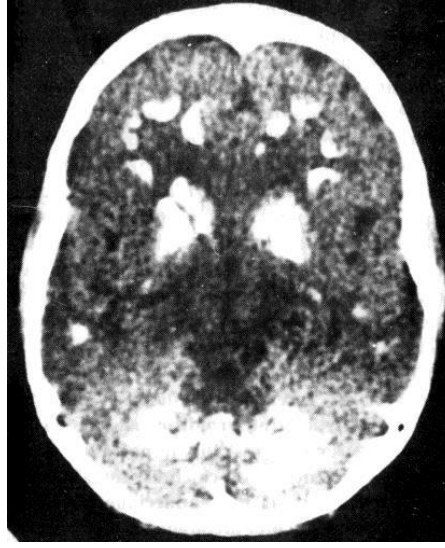


Tabla. Signos y síntomas neurológicos (%) en el hipoparatiroidismo idiopático (I; modificado) y en 19 pacientes con talasemia (9).

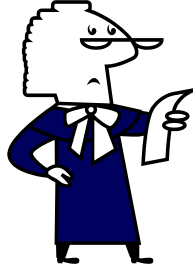
Síntomas o signos	Hipoparatiroidismo idiopático (%)	Hiperparatiroidismo en pacientes con talasemia (%)
Convulsiones	70	25
Tétanos	76	NR
Cambios mentales	24	NR
Signos extrapiramidales	4	NR
Inteligencia subnormal	18	NR
Edema de papila	18	NR
Cataratas	48	NR
Calcificaciones cerebrales:		
- ganglios basales	28	38.7
- plexo coroideo, cerebelo, cerebro	8	35.4
NR: no informado		



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



E-REVISTA-4



1

- HIPOCORTISOLISMO
- TRASTORNOS ENDOCRINOS EMERGENTES EN LA TALASSEMIA: CÁNCER DE TIROIDES



REVISTA-4



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



SUPRARRENAL

La insuficiencia suprarrenal clínica (IS) y la crisis suprarrenal son muy raras. Por otro lado, el deterioro subclínico de la función adrenocortical en pacientes con talasemia (TM) no es infrecuente; pero de poco o nulo impacto clínico bajo condiciones basales y puede tener una relevancia potencial durante eventos estresantes.

El diagnóstico de IS es relativamente simple cuando la secreción de glucocorticoides está profundamente deprimida. Sin embargo, la IS puede presentar un reto diagnóstico difícil, especialmente cuando la insuficiencia suprarrenal es parcial.

Este es un tema particularmente importante ya que pueden ocurrir crisis agudas durante períodos de estrés en pacientes no diagnosticados. Varios estudios informaron una prevalencia significativa de insuficiencia suprarrenal central (ISC) "bioquímica", que oscila entre 15% y 45,8%, en niños, adolescentes y adultos con TM.

2



REVISTA-4



Los pacientes adultos a menudo presentan una reserva suprarrenal subóptima, insuficiencia suprarrenal (IS) e hiposecreción de andrógenos suprarrenales [].*

- Srivatsa A et al: 45 % Rango de edad 10-20 años.
(Indian Pediatr, 2005) - India
- Jaruratanasirikul S et al: 45.8 % Edad media de 13,6 años.
(JPEM, 2007) - Thailand
- Scacchi M et al: 32.1 % Edad media de 30,6 años.
(Eur J Endocrinol, 2010) – Italy
- Poomthavorn P et al: 10 % Edad media de 10,2 años.
(J Clin Endocrinol Metab, 2010) -Thailand
- De Sanctis V et al: 4% (A.I.) Edad media de 36,6 años.
(Ped Endocrinol Rev, 2011) – Italy
- *Elsedfy HH et al: 15.5 % Edad media de 14,9 años.
(Ped Endocrinol Rev, 2011) – Egypt
- [*] Soliman et al. 34.7% Edad media de 16,5 años.
(IJEM, 2013) - Qatar

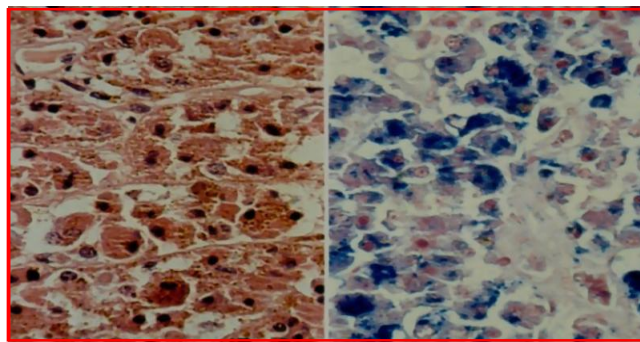
3

La base fisiopatológica de la IS "bioquímica" en TM aún no se ha definido bien.

Las transfusiones crónicas inducen sobrecarga de hierro en varios órganos, incluidas las glándulas suprarrenales y la glándula pituitaria. Por lo tanto, es posible que la deposición de hierro hipofisaria

reduzca la secreción de ACTH que conduce a ISC, y las glándulas suprarrenales también pueden verse directamente afectadas por la toxicidad del hierro.

Sobrecarga de hierro suprarrenal.



4

Hay dos métodos para diferenciar entre SI primaria y secundaria. Primero se hace midiendo la concentración plasmática de ACTH en la muestra de sangre AM en ayunas basal. Si es más alta de lo normal, el paciente tiene SI primaria, mientras que si es baja, se debe considerar el diagnóstico de SI secundaria o terciaria.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



El segundo método evalúa los valores de cortisol en suero en respuesta a la estimulación exógena de corticotropina (ACTH) o test de tolerancia a la insulina (TTI).

El agente más comúnmente utilizado es la ACTH sintética (1-24) (cosintropina), que posee la potencia biológica completa de la ACTH natural.

La prueba es útil para el diagnóstico de SI pero no para el diagnóstico diferencial entre formas periféricas y centrales.

5

Signos y síntomas

Los pacientes generalmente son asintomáticos.

La insuficiencia suprarrenal clínica y la crisis suprarrenal son muy raras.

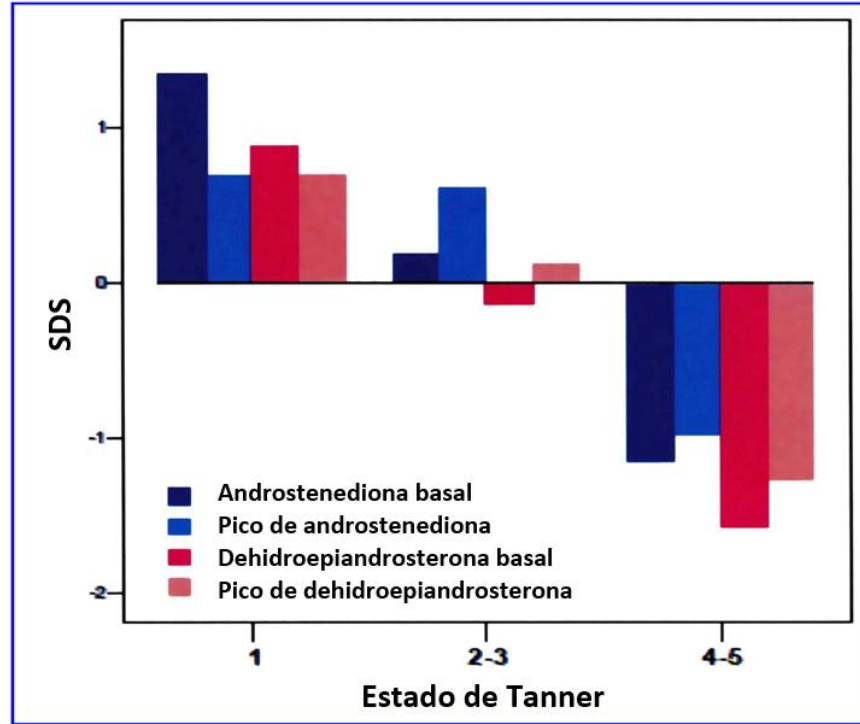
Los niveles de andrógenos suprarrenales pueden disminuir, lo que explica el pobre desarrollo del vello púbico y axilar observado en adolescentes talasémicos (Figura).



Our fight will endure until there's a cure

REVISTA-4

Respuesta de andrógenos a la prueba de ACTH en pacientes con TM en función del estadio de Tanner.



6

Investigaciones

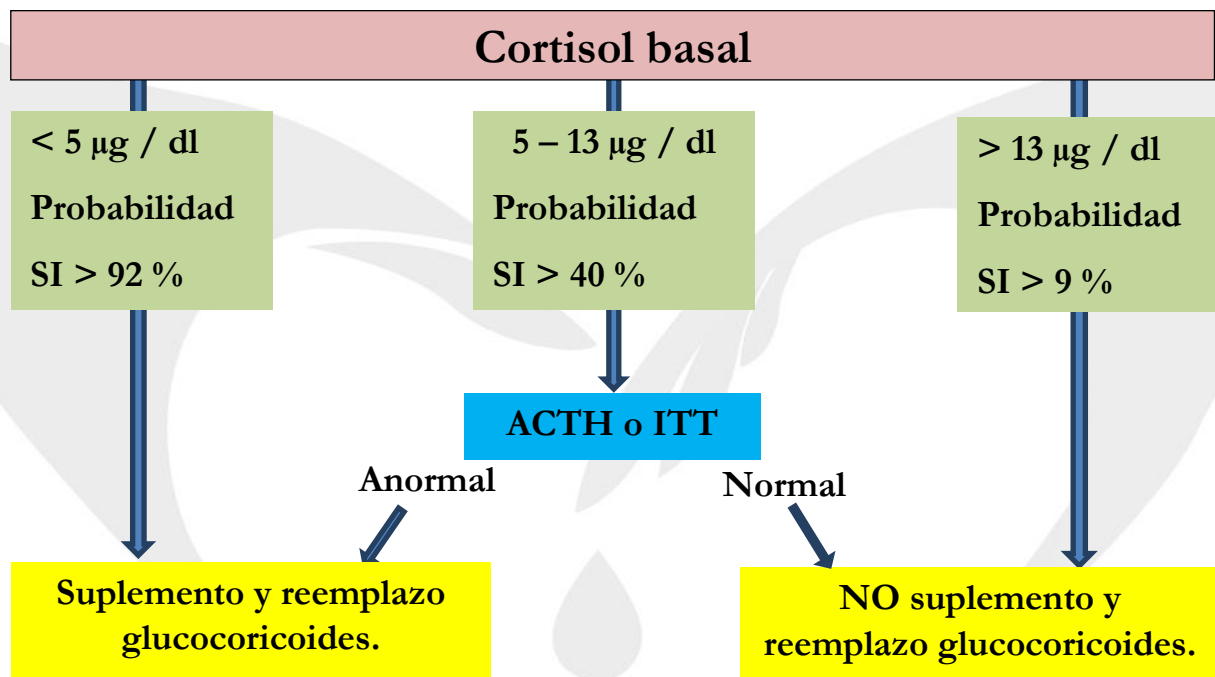
1. El nivel de cortisol en ayunas se analiza anualmente, especialmente en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento durante la terapia con rhGH.
2. Si es bajo (figura), realice la prueba de estimulación de ACTH.

3. Los pacientes con detección anormal se envían a la endocrinología para una evaluación adicional.

4. Cosintropina: se administra 1 μg por vía intravenosa y los niveles de cortisol se miden entre 30 y 60 minutos después de la administración.

5. El nivel máximo de cortisol total de 18 μg / dl o más se considera normalmente normal.

Estrategia de prueba óptima para evaluar pacientes con posible insuficiencia suprarrenal (IS)



J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008, 93:4245-4253

Leyenda: TTI (test de tolerancia a la insulina)



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Recomendación

Los pacientes con talasemia de más de 10 años de edad, especialmente aquellos con emaciación y otras endocrinopatías deben ser controlados anualmente por hipoadrenalismo.

Tratamiento

El deterioro subclínico de la función adrenocortical en pacientes con talasemia tiene poco o ningún impacto clínico en condiciones basales, pero puede tener una relevancia potencial durante eventos estresantes. En consecuencia, la cobertura de tratamiento con glucocorticoides podría ser aconsejable para condiciones estresantes.

8

Trastornos endocrinos emergentes en la talasemia: cáncer de tiroides

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente en la población general. Su incidencia es de 5-10 / 100,000 por año, con una tasa de mortalidad



Our fight will endure until there's a cure

REVISTA-4



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



anual de 0.2-1.2 / 100,000 en hombres y 0.4-2.8 / 100,000 en mujeres. En pacientes con talasemia, la frecuencia de esta enfermedad es desconocida.

Se encontraron nódulos tiroideos en 8.6% de 58 pacientes examinados con talasemia mayor o intermedia.

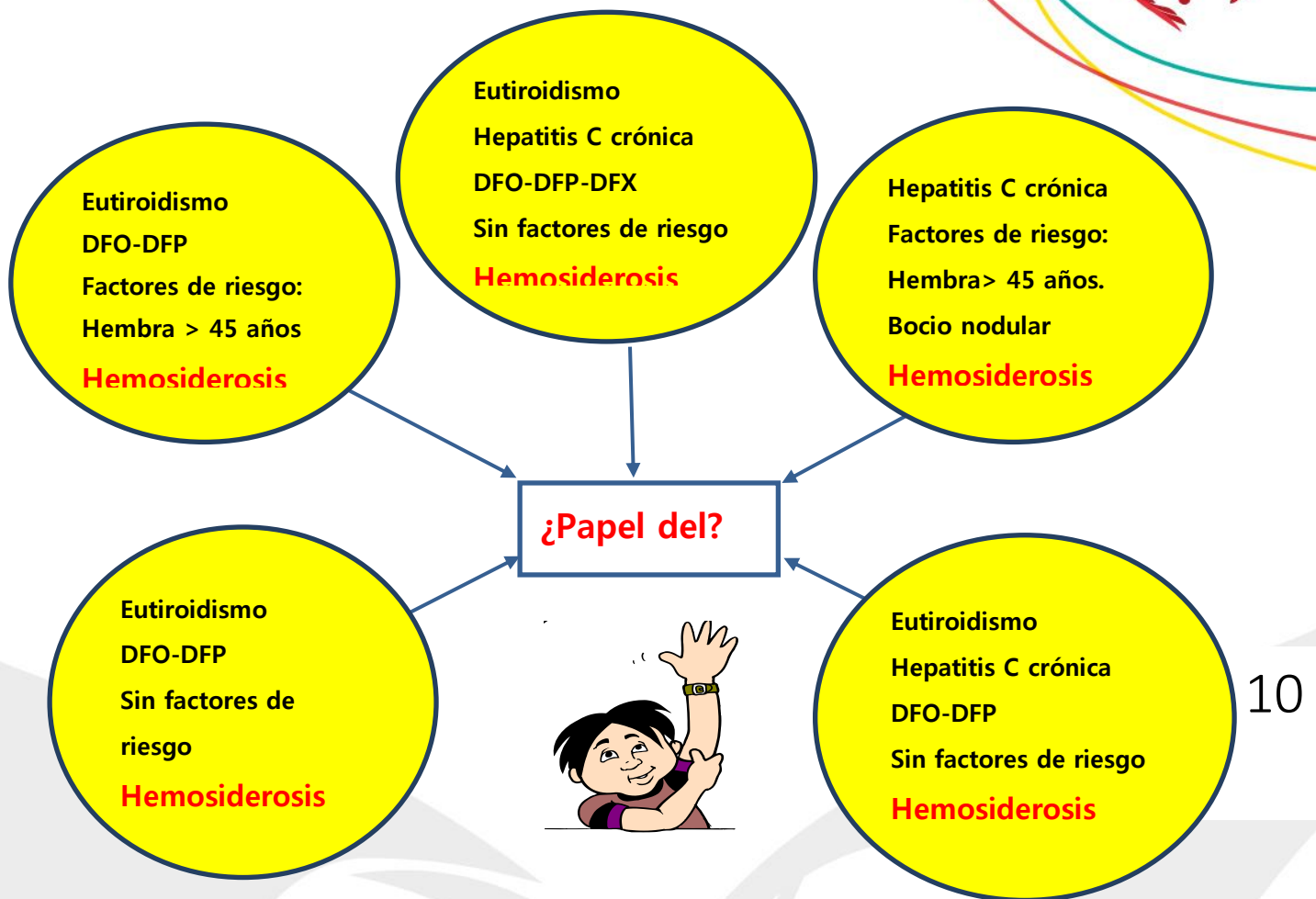
La aparición de tumores malignos en pacientes con talasemia es una preocupación emergente para los médicos.

9

En los últimos 10 años, en una única Unidad de Talasemia después de 195 pacientes con talasemia, se diagnosticaron 11 casos de carcinoma: 4 casos de hígado, 1 de pulmón, 1 de glándula suprarrenal y 5 casos de carcinoma papilar de tiroides (edad promedio del paciente 42.6 años; Figura).



REVISTA-4



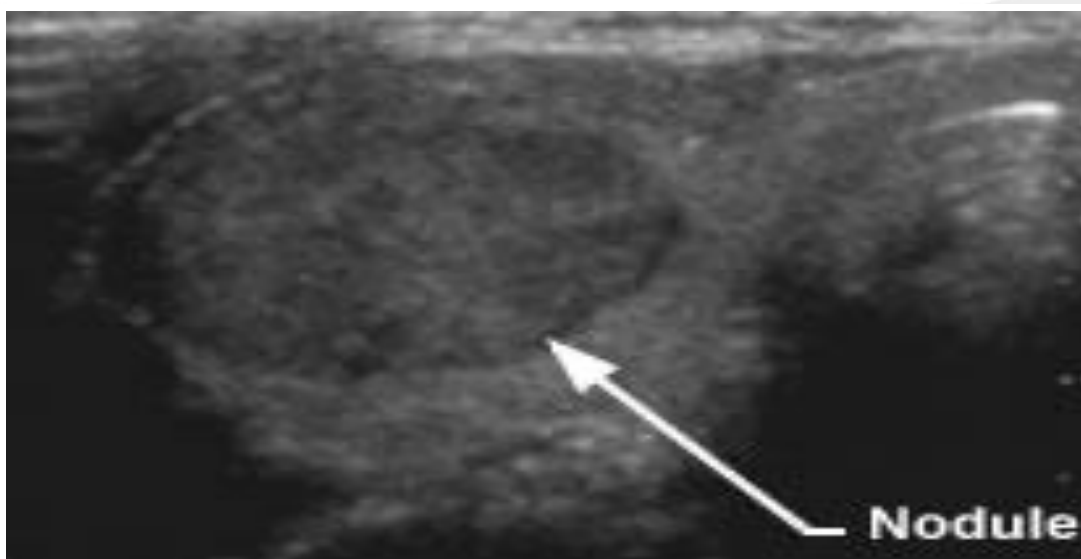
Se realizó un diagnóstico de microcarcinoma papilar de tiroides (MCPT) en 3 pacientes con sobrecarga de hierro. Según la Organización Mundial de la Salud, MCPT se define como carcinoma papilar de tiroides que mide ≤ 10 mm en la dimensión más grande. Dos pacientes fueron VHC positivos.

Investigaciones

Se recomienda una ecografía tiroidea para todos los pacientes adultos con talasemia además de la evaluación anual de FT4 y TSH.

Para excluir la neoplasia tiroidea, debe realizarse una biopsia con aguja fina (FNAC) bajo la guía de los EE. UU. Y la confirmación histológica.

US de nódulo tiroideo



11



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Tratamiento

El tratamiento quirúrgico se recomienda especialmente para los pacientes con nódulos que se consideran cancerosos. Esto es principalmente detectable por la biopsia con aguja fina. A pesar de que el diagnóstico por la biopsia con aguja fina puede no indicar un diagnóstico estrictamente canceroso, puede indicar un diagnóstico que sea suficientemente sugestivo de cáncer para justificar el tratamiento quirúrgico.

Los nódulos tiroideos que son benignos por la biopsia con aguja fina o demasiado pequeños para biopsiarse deben vigilarse de cerca con un examen de ultrasonido cada 6 a 12 meses y un examen físico anual por parte de su médico.

Aún se puede recomendar la cirugía incluso para un nódulo benigno por la biopsia con aguja fina si continúa creciendo o presenta características preocupantes en el ultrasonido durante el seguimiento.

12



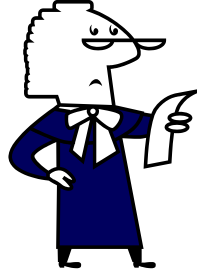
REVISTA-4



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



E-REVISTA-6



PROBLEMAS DE FERTILIDAD EN LA TALASEMIA MAYOR

1



E-REVISTA-6



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



La expectativa de tener una familia es un aspecto clave de la calidad de vida y una aspiración importante para muchos pacientes con talasemia mayor (β -thal).

Aunque la fertilidad espontánea puede ocurrir en pacientes bien infundados y con buena quelación con pubertad espontánea, la mayoría son subfértiles principalmente debido a hipogonadismo hipogonadotrófico (HH), hipogonadismo de inicio tardío, espermatogénesis anormal y posiblemente deficiencias de nutrientes combinadas con un aumento en el estrés oxidativo que afecta las cualidades espermáticas (**Figura 1**).

Aunque el 80-90% de los pacientes tienen HH, la función gonadal se conserva en la mayoría de las mujeres menores de 30 a 35 años, lo que indica que la fertilidad suele ser rescatable.

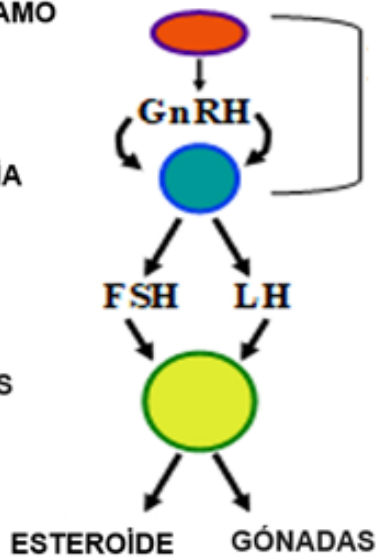
2



HİPOTÁLAMO

PİTUITARÍA

GÓNADAS



**Hipogonadotrópico
Hipogonadismo**

- Bajo FSH & LH
- Bajo esteroides sexuales

Figura 1. Efectos de la sobrecarga de hierro en el eje H-P-G en la talasemia

3

HEMBRAS

En las mujeres, el tratamiento incluye terapia para la amenorrea y terapia para la infertilidad. La amenorrea se puede tratar con terapia secuencial de estrógeno-progestina para evitar los efectos secundarios de los estrógenos bajos, como la baja densidad ósea, la fatiga y los cambios de humor. Las terapias de infertilidad deben ser moduladas con la ayuda de un experto en salud reproductiva que use gonadotropinas.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



- La inducción de la ovulación debe ser realizada por un equipo especialista en reproducción, de acuerdo con las pautas de la Autoridad de Embriología y Fertilización Humana (HFEA).
- Las mujeres con talasemia son mejor atendidas en un entorno de equipo multidisciplinario, que incluye un obstetra con experiencia en el manejo de embarazos de alto riesgo y un hematólogo.
- Todas las mujeres deben ser evaluadas por un cardiólogo con experiencia en talasemia y / o sobrecarga de hierro antes de embarcarse en un embarazo.
- El patrón de cuidado debe ser individualizado para reflejar el daño en el órgano final de la mujer y es posible que se necesiten revisiones más frecuentes de rutina y de especialistas.
- Se recomienda que las mujeres embarazadas con talasemia ingresen en la clínica prenatal lo más temprano posible en el embarazo.

4



E-REVISTA-6



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



- Antes de iniciar el tratamiento de fertilidad, es importante que los pacientes y sus parejas asistan al asesoramiento previo al embarazo para la evaluación de la elegibilidad y la viabilidad y la discusión de los riesgos potenciales asociados con la fertilidad inducida y el embarazo.

La evaluación previa a la concepción implica una revisión de los requisitos de transfusión, el cumplimiento de la terapia de quelación y la evaluación de la carga de hierro corporal.

5

Cabe destacar que los riesgos potenciales, asociados con el embarazo en la talasemia, son:

- El embarazo no altera la historia natural de la enfermedad.
- Requiere monitoreo intenso / vigilante.
- Riesgo de complicaciones cardíacas: el problema más importante.



E-REVISTA-6



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



- **Riesgo de complicaciones específicas de embarazo igual que la población de base.**
- **Riesgo de aborto espontáneo igual que la población de origen.**
- **Riesgo de malformación fetal: sin aumento.**
- **Riesgo de restricción del crecimiento fetal: aumento de dos veces.**
- **Riesgo laboral pretérmino: aumento doble.**
- **Riesgo de transmisión al feto / bebé de infecciones virales.**
- **Riesgo de isoinmunización.**

6

Revisión de medicamentos para el embarazo: puntos de enfoque:

- **Detener la terapia de quelación de hierro y la vitamina C. Debido a la falta de datos de seguridad,**





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



toda la terapia de quelación debe considerarse potencialmente teratogénica en el primer trimestre. Las mujeres con mayor riesgo de descompensación cardíaca deben comenzar a dosis bajas de deferoxamina subcutánea (20 mg / kg / día) en un mínimo de 4-5 días a la semana bajo hematología conjunta y orientación cardiológica de 20-24 semanas de gestación.

- El ácido fólico (5 mg) se recomienda preconcepcionalmente a todas las mujeres para prevenir defectos del tubo neural.
- Todas las mujeres que se han sometido a una esplenectomía deben tomar profilaxis con penicilina o equivalente.
- Las mujeres con talasemia que se han sometido a una esplenectomía y tienen un recuento de plaquetas superior a $600 \times 10^9 / l$ deben recibir tromboprofilaxis de heparina de bajo peso molecular y aspirina en dosis bajas (75 mg / día).

7



E-REVISTA-6



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



- El momento de la interrupción de los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina dependerá de la condición del paciente individual.

- La diabetes es común en mujeres con talasemia. Las mujeres con diabetes deben ser derivadas a un diabetólogo. Un buen control glucémico es esencial antes del embarazo.

- Detener los bisfosfonatos al menos 6 meses antes del embarazo planificado.

- La deficiencia de vitamina D es muy común en pacientes con talasemia y drepanocitosis y debe corregirse con suplementos.

8

Los puntos clave para el manejo del embarazo en la talasemia incluyen:

- La talasemia se asocia con un mayor riesgo tanto para la madre como para el bebé. En particular, existen problemas relacionados con la





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



miocardiopatía en la madre debido a la sobrecarga de hierro y el mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal (FGR).

- Ecografías en serie para controlar el crecimiento fetal.
- Aumentar la frecuencia de transfusiones de sangre para mantener la hemoglobina pretransfusional por encima de 100 g / l.
- El control estricto de la diabetes es esencial y la fructosamina en suero debe mantenerse constantemente <300 nmol / l durante al menos tres meses antes de intentar el embarazo.
- Las mujeres con talasemia deben considerarse en alto riesgo de tromboembolismo venoso.
- Se observan mayores tasas de RCIU, parto prematuro y cesárea en mujeres con talasemia.

9





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



- Fomentar la lactancia a menos que sea positivo para el VIH y / o ARN del VHC y / o HBsAg positivo.

MACHOS

El tratamiento del hipogonadismo, en los hombres, puede iniciarse con dos propósitos: androgenización y / o inducción de la fertilidad. El tratamiento hormonal de los trastornos puberal en la talasemia es un problema complejo debido a las muchas complicaciones asociadas. Por lo tanto, cada paciente debe ser evaluado individualmente. La colaboración entre los endocrinólogos y otros médicos es fundamental. La disminución de la capacidad reproductiva en los hombres se puede tratar con terapia de gonadotropinas exógenas.

10





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Evaluación de la fertilidad masculina

Las pruebas pueden incluir examen físico, evaluación de historial médico, pruebas hormonales y análisis de semen.

La información proporcionada por la prueba de análisis de semen, como: concentración, motilidad y morfología, solo permite evaluar si las posibilidades de embarazo son normales o reducidas de forma natural.

Cuando estas posibilidades se reducen, la tendencia es aplicar rápidamente técnicas de reproducción asistida, sin investigar más a fondo las posibles causas responsables o asociadas con el trastorno.

El análisis del semen debe realizarse de acuerdo con la metodología de la OMS (Tabla 1). Una muestra será suficiente si es normal. Sin embargo, el recuento de espermatozoides de un hombre puede variar considerablemente con el tiempo y, por lo tanto, si se detecta una anomalía, se debe repetir el análisis del semen después de 3 meses, o antes si la prueba inicial muestra azoospermia.

11





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Tabla 1. Límites de referencia más bajos (percentil 5) para los parámetros del semen en hombres adultos "fértiles".

Volumen > 1.5 ml
Concentración de esperma > 15 millón/ml
Recuento total de espermatozoides por eyaculado 39 millón
Motilidad total del esperma
Motilidad progresiva del esperma > 32%
Morfología normal \geq 4%
Células blancas de la sangre < 1 millón/ml

Estos valores representan el percentil 5 de las características del semen de los hombres que inician la concepción natural dentro de los 12 meses de relaciones sexuales sin protección, en varios países diferentes. Es importante recordar que estos no son límites absolutos y siempre deben interpretarse junto con información clínica relevante para brindar orientación sobre las perspectivas de la fertilidad de una pareja en particular.

12





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Inducción de la espermatogénesis

Aunque la inducción de la espermatogénesis en pacientes varones con talasemia es más fácil que la inducción de la ovulación en sus contrapartes femeninas, la tasa de éxito es solo del 10-15%, en pacientes con carga moderada a grave de hierro.

Un protocolo establecido para la inducción de la espermatogénesis se describe a continuación:

- Línea de base LH, FSH y testosterona.
- hCG 1000-2000 unidades dos veces por semana durante 3-6 meses.
- La respuesta clínica se controla y los niveles de testosterona se miden cada 2 a 3 meses. Los ajustes de dosis de hCG pueden ser necesarios para determinar el horario óptimo.
- Cuando el nivel de testosterona en suero alcanza los niveles de adulto, continúe hCG con unidades combinadas de HMG 75 o FSH recombinante tres veces por semana durante 6 meses adicionales.

13





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

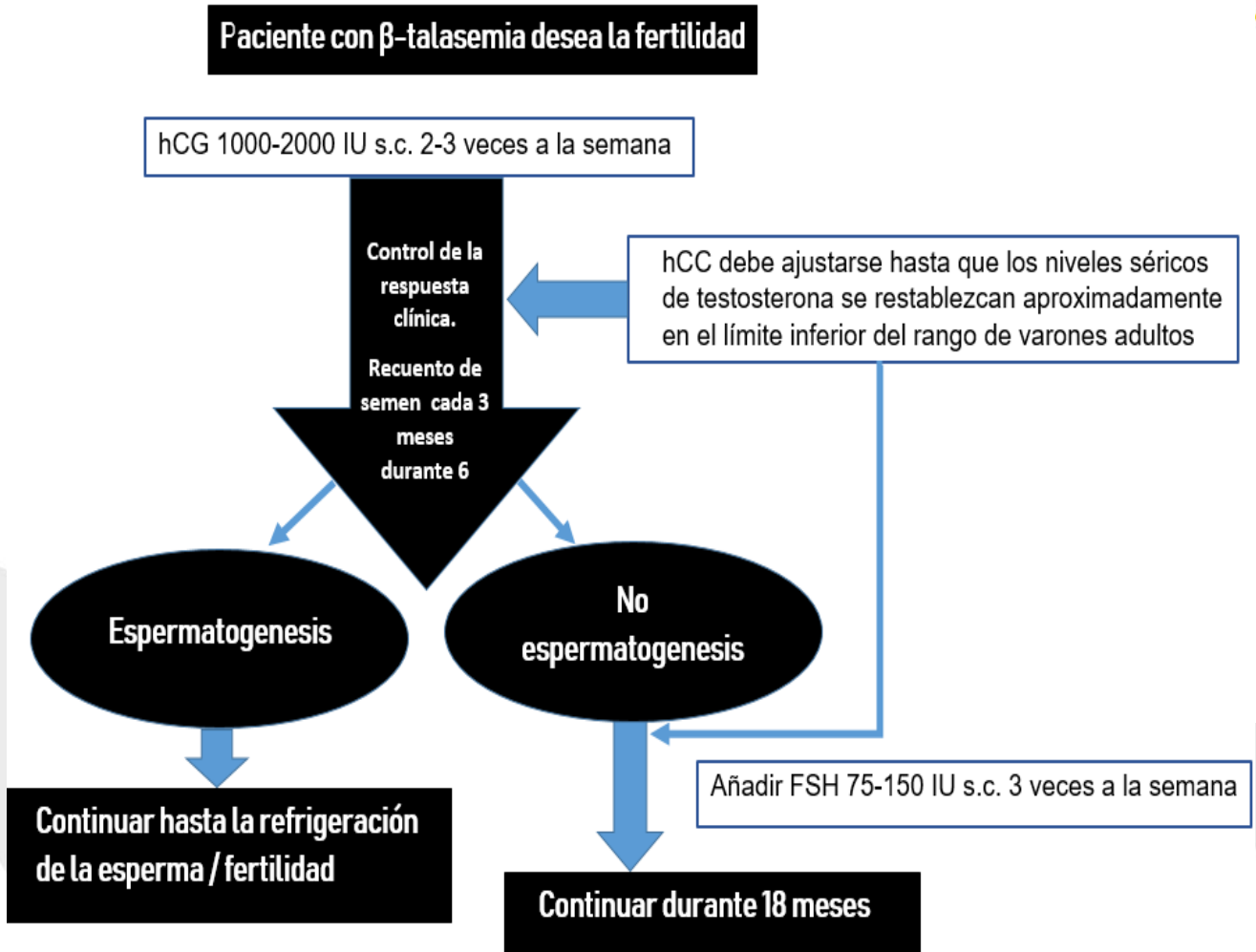


- Análisis de semen después de 3-6-9 y 12 meses.
- Debido a los avances en las tecnologías de fertilización y banca de espermatozoides, todas las personas, incluso aquellas con bajo recuento de espermatozoides y motilidad, deben considerarse candidatos para la criopreservación de espermatozoides (Figura 2).
- Si el análisis de semen es satisfactorio, **GUARDE.**
- La gonadotropina coriónica humana (hCG), la gonadotropina menopáusica humana (hMG) y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) pueden ofrecerse a hombres con problemas de espermatogénesis para ayudar a lograr el embarazo en el compañero.
- Si la azoospermia persiste, suspenda el tratamiento.

14



E-REVISTA-6



15

Figura 2. Diagrama de flujo para el tratamiento del hipogonadismo en varones (por cortesía del prof. Ashraf T Soliman).



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Conclusiones

La expectativa de tener una familia es un aspecto clave de la calidad de vida y una aspiración importante para muchos pacientes con talasemia. Aunque la fertilidad espontánea puede ocurrir en pacientes bien infundados y con buena quelación con pubertad espontánea y función menstrual normal, la mayoría son subfértiles principalmente debido al hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) como consecuencia de la hemosiderosis transfusional. Aquellos que no logran el embarazo espontáneamente requieren técnicas de reproducción asistida (ART).

El embarazo planificado es esencial tanto en las concepciones espontáneas como en las ART, ya que los embarazos en pacientes con talasemia son de alto riesgo tanto para la madre como para el bebé. Sin embargo, estos riesgos se pueden minimizar a través del asesoramiento previo al embarazo que involucra a los diversos miembros del equipo multidisciplinario: el hematólogo, el especialista en medicina reproductiva, el cardiólogo y el obstetra, en conjunto con la enfermera especialista.

