

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Dirección regional Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSa). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSa), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinerгия@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón, Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociadamedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Generalidades y tratamientos emergentes en la Beta-talasemia

Overview and new treatments in Beta-thalassemia



¹Dr. Guido Angulo Ureña

Hospital CIMA, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-5278-9232>

²Dra. Rebeca Koss Hernández

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-1479-6463>

³Dr. José Manuel Monge Ortiz

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-6560-1403>

RECIBIDO

13/06/2020

CORREGIDO

08/07/2020

ACEPTADO

13/09/2020

RESUMEN

La beta-talasemia es un trastorno congénito causado generalmente por mutaciones puntuales en el gen que codifica para la síntesis de cadenas beta de la globina, lo que produce un fenómeno de eritropoyesis ineficaz, y reducción de la vida media de los eritrocitos en las formas más severas. Dentro de la clasificación se engloban formas de talasemia de diversos comportamientos clínicos; desde formas severas hasta formas asintomáticas. Las complicaciones de las talasemias muchas veces se asocian al tratamiento crónico de la misma. El tratamiento actual conlleva transfusiones sanguíneas a repetición, entre otros. El desarrollo de nuevas terapias dirigidas mitiga los efectos adversos asociados a las transfusiones, además de intervenir directamente en la parte genética.

PALABRAS CLAVE: talasemia; hemoglobinas; terapia genética; transfusión sanguínea; quelantes del hierro.

ABSTRACT

Beta-thalassemia is a congenital disorder generally caused by point mutations in the gene that encodes for the synthesis of globin beta chains, which produces an ineffective erythropoiesis phenomenon, and reduces the half-life of erythrocytes in the most severe forms. However, the classification

¹Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR), cod. [MED15898](https://orcid.org/0000-0001-5278-9232). guidono123@gmail.com

²Médica residente de Pediatría, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR), cod. [MED15917](https://orcid.org/0000-0002-1479-6463). rebecakoss@gmail.com

³Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR), cod. [MED15922](https://orcid.org/0000-0001-6560-1403). mongeortiz@gmail.com



includes forms of thalassemia of various clinical behaviors; from severe forms to asymptomatic forms. Complications are usually associated with the chronic treatment utilized in this disorder, which includes repeated blood transfusions, amongst others. New therapies seek to reduce the adverse effects associated with transfusions, as well as targeting genetic components of the disease.

KEYWORDS: thalassemia; hemoglobins; genetic therapy; blood transfusion; iron chelating agents.

INTRODUCCIÓN

Las beta-talasemias son un grupo de anemias hereditarias heterogéneas, de herencia autosómica recesiva, caracterizadas por una síntesis de cadena beta-globina reducida o ausente (1). Este grupo de enfermedades presenta una clínica y severidad variable, siendo los pacientes con beta-talasemia mayor, los más afectados. En su condición más severa los sujetos presentan anemia y expansión de la médula ósea. Sin tratamiento, la beta-talasemia conduce a hepatoesplenomegalia, deformidades óseas debido a la expansión de la médula ósea extra medular, e insuficiencia cardíaca debido a anemia severa (2).

Desde la primera descripción de las talasemias severas, publicada hace más de 90 años por Cooley y Lee, los avances en el entendimiento de esta enfermedad han sido notables. Dada su prevalencia relativamente elevada, los estudios en la detección y tratamiento de las beta-talasemias han arrojado nuevos entendimientos sobre génesis.

La extensa comprensión de la fisiopatología de estas enfermedades ha permitido un aumento en la supervivencia y calidad de vida de los

pacientes con beta-talasemia en las últimas décadas (3). El objetivo del presente artículo es exponer de manera concreta la patogénesis y clínica de la beta-talasemia, para hacer énfasis en terapias emergentes y adyuvantes al tratamiento actual existente y su posible utilidad en el futuro.

MÉTODO

Se realizó una revisión exhaustiva de bases de datos de ScienceDirect, Elsevier, PubMed y Access medicine. Dado que se quiere exponer aquellas terapias emergentes y más novedosas, se restringió la antigüedad de los artículos consultados a no más de 5 años, cuyo énfasis fuese además tratamiento y desarrollo de nuevas terapias.

Asimismo, se utilizaron libros de textos especializados en hematología para establecer conceptos básicos.

Se encontraron más de 70 artículos relacionados con el tema, de los cuales se eligieron 15 debido a su enfoque en terapias emergentes y tratamientos a futuro.

Así mismo, se consultaron dos textos especializados en hematología en sus

más recientes ediciones.

EPIDEMIOLOGIA

Junto con la drepanocitosis, las talasemias son las enfermedades monogénicas más comunes a nivel mundial (4).

Se estima que de 80 a 90 millones de personas son portadoras de esta enfermedad en todo el mundo (1,5% de la población mundial) (1).

Aunque la epidemiología de las diversas formas clínicas sigue siendo poco conocida, se sabe que la enfermedad es altamente prevalente en el área que se extiende desde África subsahariana, a través de la región mediterránea y Medio Oriente, hacia el subcontinente indio y el sudeste asiático. De esta manera, más del 90% de los pacientes con estos trastornos viven en países de bajos y medianos ingresos (3).

ETIOLOGÍA

Los síndromes talasémicos corresponden a un grupo de anemias hemolíticas de tipo hereditarias, causadas por defectos congénitos en la biosíntesis de las cadenas de globina; en esta revisión en particular, se trata de la cadena beta de la hemoglobina (5).

La beta-talasemia se puede subclasificar en tres grupos de acuerdo al comportamiento clínico y mutaciones presentes:

1. Beta-talasemia mayor o Anemia de Cooley.
2. Beta-talasemia intermedia
3. Beta-talasemia menor, portador o rasgo talasémicos beta.

PATOGÉNESIS

La hemoglobina corresponde a la principal molécula transportadora de oxígeno en sangre, compuesta por un tetrámero de dos cadenas de polipéptidos. La hemoglobina adulta (HbA) se compone de dos cadenas alfa y dos cadenas beta. En la beta talasemia sucede una menor síntesis de cadena beta de globina, con la consecuencia de una menor producción de tetrámeros de hemoglobina normales. Las mutaciones en los genes productores de cadenas beta, en lo que respecta a beta-talasemias, se pueden clasificar en dos grupos:

- Mutaciones Beta⁰: eliminan en su totalidad la producción de cadenas beta.
- Mutaciones Beta⁺: eliminan de manera parcial o incompleta la producción de cadenas beta.

En la beta-talasemia mayor, la producción de las cadenas beta es ausente en su totalidad. Por lo tanto, no se puede formar el tetrámero normal de hemoglobina y la cantidad de HbA se encuentra profundamente disminuida. Estos pacientes pueden ser homocigotas para la mutación beta⁰, o poseer una mutación beta⁰ y una beta⁺.

En la beta-talasemia intermedia, la producción de cadenas beta se encuentra disminuida pero no completamente ausente. Estos pacientes presentan dos mutaciones beta⁺. Los síntomas presentes suelen variar de acuerdo a la mutación presente.

La beta-talasemia menor o rasgo talasémicos presentan un gen normal y una mutación beta⁺.

Esto suele ser un hallazgo incidental, aunque puede ser sintomático en algunos pacientes (5).

El aspecto que más repercusiones tiene clínicamente en cuanto a morbimortalidad en estos pacientes es la acumulación de subunidades de cadenas de globina, en este caso, de la cadena alfa. Estas cadenas son inestables en la ausencia de las cadenas beta. Por ende, forman precipitados que propician la generación de radicales reactivos de oxígeno y daño a la membrana de los eritrocitos. Esta anomalía produce hemólisis y alteración en la maduración celular (6)

Debido a la eritropoyesis ineficaz, y sobre todo en pacientes no transfundidos apropiadamente, la anemia y la hipoxia regulan a la baja la principal molécula reguladora del balance de hierro -la hepcidina-, de forma que aumenta de forma excesiva la absorción intestinal de hierro, a la vez que ocurre sobrecarga de hierro sistémica (1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las repercusiones clínicas o fenotipos son variables, y los pacientes pueden experimentar desde una anemia crónica severa y dependiente de transfusiones, hasta un estado asintomático (en el caso del estado portador). Los síntomas se deben principalmente a 3 componentes: eritropoyesis ineficaz, anemia crónica y sobrecarga de hierro (7).

El "switch" en la síntesis de cadena gamma a cadena beta ocurre desde la vida intrauterina, pero es hasta los 4-6 meses de vida extrauterina que el infante depende de la funcionalidad de la hemoglobina del adulto (HbA) (5).

Por ende, los pacientes con beta talasemia mayor usualmente ameritan las primeras intervenciones médicas desde los 6 meses de edad aproximadamente, con requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos para su supervivencia. (1).

Los primeros signos clínicos en pacientes con beta-talasemia mayor incluyen falla para progresar, diarrea, irritabilidad, infecciones a repetición y esplenomegalia. Sin embargo, sin el abordaje terapéutico apropiado, las complicaciones de la enfermedad pueden llevar al niño a experimentar: retraso en el crecimiento, palidez, ictericia, visceromegalias, úlceras en miembros inferiores y anomalías esqueléticas por aumento en la eritropoyesis extramedular.

Usualmente, estos pacientes presentan una anemia profunda (menor a 3 o 4 g/dL) y son dependientes de transfusión (1,5). En la beta-talasemia intermedia, los síntomas pueden variar en función de la mutación que se encuentre presente. Estos pueden ir desde anemias leves, trastornos endocrinos (diabetes mellitus) y osteoporosis hasta tumores extramedulares hematopoyéticos, trombosis y carcinomas hepatocelulares, así como anemias profundas como las observadas en beta-talasemia mayor. La diferencia con esta última radica en que usualmente estos pacientes suelen no ser dependientes de transfusión desde tempranas edades y en muchos casos los síntomas se desarrollan entre la tercera y cuarta década de vida (8).

En la beta talasemia menor, los pacientes suelen ser asintomáticos. El signo más común es la anemia, que usualmente es un hallazgo incidental (9).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicia desde la sospecha clínica. Los síntomas y signos clínicos en las formas de beta talasemia mayor y beta-talasemia intermedia con síntomas importantes (anemia con Hb menor a 3-4 g/dL y sus síntomas asociados) inician antes de los dos años. De esta forma se debe sospechar esta condición en pacientes en dicho grupo etario, con anemia microcítica e hipocrómica severa, visceromegalias e ictericia (1).

El hemograma típicamente muestra anemia severa en rangos menores a 7 g/dL, y un frotis con eritrocitos microcíticos, poiquilocitos, y eritroblastos. (CAO); estos últimos en relación con el grado de anemia. También se puede realizar análisis por electroforesis o cromatografía para detallar la distribución de hemoglobinas en el paciente.

Como se observa en la **FIGURA 1**, en las formas más severas hay ausencia completa de hemoglobina del adulto pues no hay síntesis de cadenas beta, y aumento compensatorio en la síntesis de hemoglobina fetal y A2 que no requieren de cadenas beta.

Entonces, ante estos hallazgos en la práctica clínica, con niveles aumentados de HbA2 (mayor a 3,5%) se sospecha un trastorno dentro del espectro de beta talasemias (9).

También se puede hacer diagnóstico molecular basado en las mutaciones que ocurren más frecuentemente. En la mayoría de los casos, las beta talasemias ocurren por mutaciones puntuales (5).

Se puede recurrir a técnicas de reacción en polimerasa de cadena o secuenciación del gen para determinar las mutaciones más frecuentes. Sin

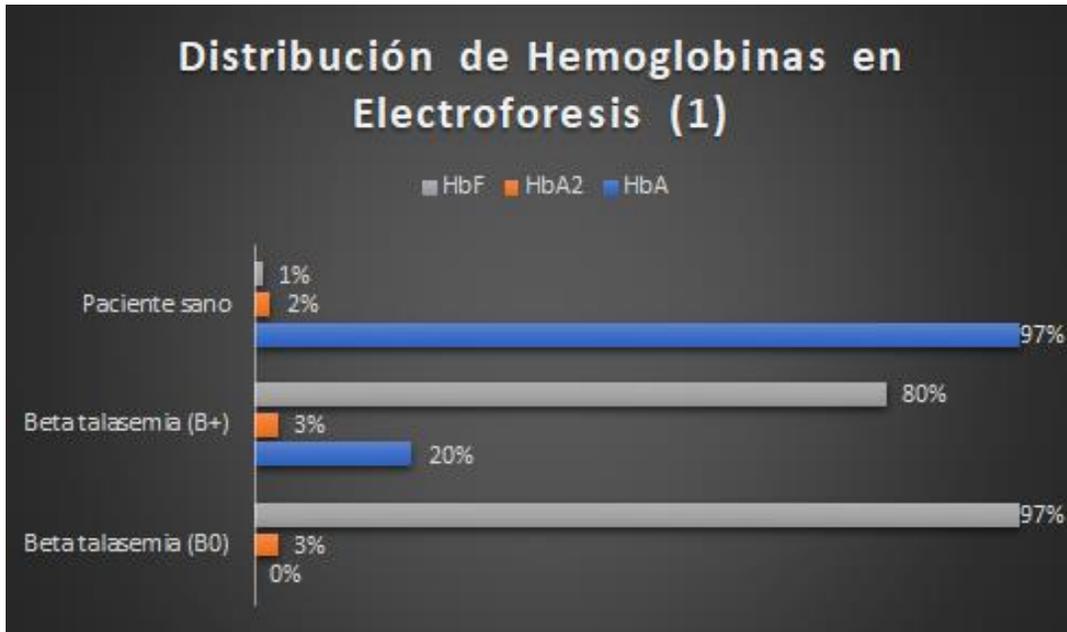
embargo, el diagnóstico en la práctica clínica habitualmente se realiza con base en las características clínicas, hemograma y electroforesis de hemoglobina (1).

MANEJO ACTUAL Y CARGA DE LA ENFERMEDAD

Los pacientes con beta-talasemia mayor o beta talasemia intermedia con síntomas graves requieren terapia de por vida para prevenir y manejar las consecuencias clínicas de la enfermedad; la adherencia estricta al tratamiento es esencial. Uno de los pilares actuales es la terapia con transfusiones, la cual proporciona eritrocitos normales y suprime la eritropoyesis ineficaz. Los pacientes con afectación severa requieren transfusiones de sangre regulares de por vida administradas cada 2 a 5 semanas para mantener los niveles de hemoglobina entre al menos 9,0-10,5 g/dL. El inicio de esta terapia previo a los 2 años de edad permite un crecimiento adecuado y evita la deformación ósea asociada a la expansión medular en la mayoría de pacientes. (10).

Actualmente, aproximadamente 100,000 pacientes reciben transfusiones regulares para la beta-talasemia en todo el mundo. Esto resulta en una carga económica y social no solo para el país sino además un riesgo adicional para el paciente. La sobrecarga de hierro de las transfusiones a largo plazo es una causa importante de morbilidad y es la principal causa de mortalidad en pacientes con beta talasemia mayor. Los depósitos de hierro se dan en el hígado (fibrosis hepática), el corazón (cardiomiopatías e insuficiencia cardíaca) y el sistema

FIGURA 1. Distribución de Hemoglobinas en la electroforesis



Fuente: Gráfico de elaboración por José Manuel Monge Ortiz, autor del artículo, 2020. NOTA: Las siglas B+ corresponden a beta talasemia con ausencia parcial de cadenas beta y B0 ausencia completa de cadenas beta.

endocrino (hipogonadismo, retraso del crecimiento, infertilidad, diabetes, hipotiroidismo). También llevan a la disfunción orgánica de los mismos (2,11).

Las transfusiones además exponen al paciente a riesgos tales como infecciones (si bien los métodos de cribado actuales son altamente efectivos, el riesgo persiste) y aloinmunización (ocurre en el 10 al 20% de los pacientes con talasemia).

Debido a las múltiples complicaciones de la sobrecarga férrica, el tratamiento con quelantes de hierro se ha vuelto otro pilar importante del manejo en estos pacientes. El uso a largo plazo de estos quelantes mejora las concentraciones de hierro en el hígado y el miocardio, y puede mejorar la función endocrina. Actualmente hay 3 de estos fármacos aprobados para el uso en beta talasemia: deferoxamina, deferiprone y deferasirox.

El éxito de estos medicamentos no ha sido completo, ya que todavía se presentan problemas de farmacocinética y de seguridad que muchas veces implican un monitoreo estricto (10).

La esplenectomía es un tratamiento usado clásicamente de manera adjunta a las transfusiones, y algunos estudios han demostrado mejoras en el crecimiento, la calidad de vida y concentración de hemoglobina para algunos pacientes. Sin embargo, hay cada vez más evidencia de los efectos adversos de este procedimiento (riesgo de trombosis venosa, hipertensión pulmonar e infecciones severas), por lo que actualmente se usa cada vez menos (1,3).

Actualmente el trasplante de células madre hematopoyéticas ofrece un enfoque terapéutico potencialmente curativo para pacientes con beta-talasemia. Casi el 90% de los pacientes

que se someten a este procedimiento en centros experimentados europeos, sobreviven. Además, la calidad de vida mejora de manera significativa. Mejoras en el manejo de la enfermedad del injerto vs huésped han permitido el uso de donantes no relacionados y de sangre de cordón umbilical como fuente de células madre hematopoyéticas para pacientes que no tienen un donante compatible (3,10).

A pesar de ser una gran alternativa en muchos pacientes, el trasplante de células madre hematopoyéticas todavía conlleva ciertos riesgos. El uso de regímenes mieloablativos intensos que no siempre evitan el rechazo del trasplante es una de las principales preocupaciones actuales. (9). La mortalidad de este procedimiento se registra entre el 5 y el 10%. Además, es importante recalcar el elevado costo económico que implica tanto el procedimiento como el seguimiento de los pacientes (3).

TRATAMIENTOS EMERGENTES

- **Inducción farmacológica de la hemoglobina fetal:** pequeñas cantidades de Hb fetal (HbF) persisten en la edad adulta, sin embargo, representan menos del 1% de la Hb total en la mayoría de los adultos. Los niveles de HbF pueden exceder este umbral en algunos pacientes con beta talasemia. Se ha observado que estos individuos con altos niveles de producción de HbF tienen un curso clínico más leve que otros pacientes con esta enfermedad, y muchos no requieren transfusiones. Es por esto que una importante rama

del manejo se ha enfocado en reactivar la expresión génica del gen de la gamma globulina (abordado posteriormente) y en incrementar la producción de HbF (7).

- **Hidroxiurea:** la hidroxiurea (HU) es un inhibidor del ciclo celular de la fase S, y ha sido probado como clínicamente efectivo en pacientes con anemia de células falciforme. También es beneficioso para algunos pacientes con beta-talasemias intermedias y reduce la necesidad de transfusiones en un subconjunto de individuos con beta-talasemias mayor (7). La terapia con HU lleva a un aumento de 2 a 9 veces en la expresión del ARN mensajero de la cadena gamma, en pacientes con talasemia. Sin embargo, aumentos en los niveles de HbF no siempre se correlacionaron con aumentos en la Hb total en estudios clínicos.

En estudios más pequeños, la terapia de HU también se asoció con mejoras en la función endocrina, úlceras en las piernas y hematopoyesis extramedular (12).

A pesar de los resultados favorables, este tratamiento se ha asociado a ciertos efectos adversos, incluyendo citopenias, hiperpigmentación, aumento de peso, infecciones oportunistas, azoospermia en aproximadamente el 80% de los hombres (incluso años después de la suspensión del tratamiento) e hipomagnesemia. Por esto que el uso de HU todavía está restringido a pequeños subgrupos de pacientes (talasemia intermedia, talasemia Hb-E o pacientes con esplenectomía) y

se requieren estudios más a largo plazo sobre su eficacia (7).

- **Metformina:** la metformina es un medicamento aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Estudios preclínicos recientes han demostrado que la metformina induce la expresión de hemoglobina fetal en cultivos de células eritroides primarios y además tiene un efecto aditivo con la hidroxiurea. Actualmente hay un estudio en fase I con metformina en la enfermedad de células falciformes y en la beta-talasemia no dependiente de transfusiones (NCT02981329) que incluye niños de 12 años y mayores (6).
- **Talidomida/lenalidomida:** los estudios in vitro han demostrado que estos compuestos disminuyen la maduración eritroide, aumentan la proliferación de eritroides inmaduros y regulan la transcripción de genes de globina, lo que resulta en inducción de HbF. Algunos estudios iniciales de la talidomida han demostrado beneficios aumentando la producción de HbF en pacientes con talasemia, aunque el riesgo-beneficio aún necesita establecerse en vista de la toxicidad potencial de estos medicamentos (12).
- **Sirolimus:** el sirolimus es otro fármaco con potencial de inducción para la producción de HbF en pacientes con talasemia, ya que también aumenta la expresión de RNAm de la cadena gamma, por lo

tanto, lleva a un aumento correspondiente en HbF. El riesgo-beneficio de este medicamento debe ser confirmado en grandes estudios de pacientes (12).

- **Otros:** además de los fármacos mencionados previamente, se encuentran bajo investigación drogas como 5-azacitidina, decitabina (hipometilantes), y derivados de ácidos grasos de cadena corta, los cuales han tenido resultados alentadores en ensayos clínicos. Estos agentes inducen HbF por diferentes mecanismos que aún no están bien definidos. Su potencial en el manejo de la beta-talasemia está bajo investigación todavía (13).
- **Agentes moduladores de la eritropoyesis:** las moléculas GDF11 y GDF15 son parte de la familia de moléculas de crecimiento transformante beta y son parte de la fisiopatología de la eritropoyesis ineficaz (6), aunque con un mecanismo poco claro todavía en modelos de ratones. Soni menciona que la GDF-11 es una citoquina que bloquea la diferenciación terminal de los glóbulos rojos mediante una amplificación paracrina que produce precipitación de las cadenas alfa. Por ende, empeora la eritropoyesis ineficaz. Desde hace varios años se ha estado estudiando la utilidad terapéutica de fármacos que compiten con el ligando que se une al dominio activo de los receptores asociados a estas moléculas de señalización. El objetivo es básicamente mejorar la

maduración eritroide. En particular, la literatura menciona el *luspatercept* y *sotatercept*.

El estudio más reciente es uno de fase tres, doble ciego, controlado y randomizado, que exploró el porcentaje de reducción en la necesidad de transfusiones al usar *luspatercept* a una dosis de 1 - 1,25 mg/kg sub cutáneos cada 21 días versus un grupo placebo. Mostró que 21.4% de los pacientes en el grupo de *luspatercept* alcanzó la meta de reducción mayor o igual al 33% de la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos comparado al placebo (4.5% de los pacientes). Episodios de dolor óseo, artralgias, hipertensión e hiperuricemia fueron las razones reportadas en el estudio como justificantes de la interrupción del tratamiento (9).

En otro estudio fase dos, el beneficio de ese fármaco se evidenció también en un grupo de pacientes con talasemia no dependiente de transfusiones, con mejoría en la hemoglobina (6).

El *sotatercept* también ha mostrado resultados beneficiosos tanto en pacientes dependientes de transfusiones como no dependientes, aunque en estudios fase dos Taher y otros reportaron los resultados de un estudio fase dos en el 2018 que examinó la efectividad del *Ruxolitinib* -un conocido inhibidor de la vía JAK2-, con el fin de bloquear el eje Eritropoyetina - EPOR - JAK2 - STAT, limitar la proliferación excesiva de progenitores eritroides en bazo, y así disminuir la esplenomegalia propia de la hematopoyesis extramedular en estos pacientes.

Se evidenció una reducción sostenida en el tamaño esplénico en el grupo de pacientes que recibieron el fármaco, que eran dependientes de transfusiones. El propósito principal del medicamento clínicamente es mejorar la hemoglobina pretransfusional. Su uso también se reporta como seguro, aunque no hay estudios fase tres (3).

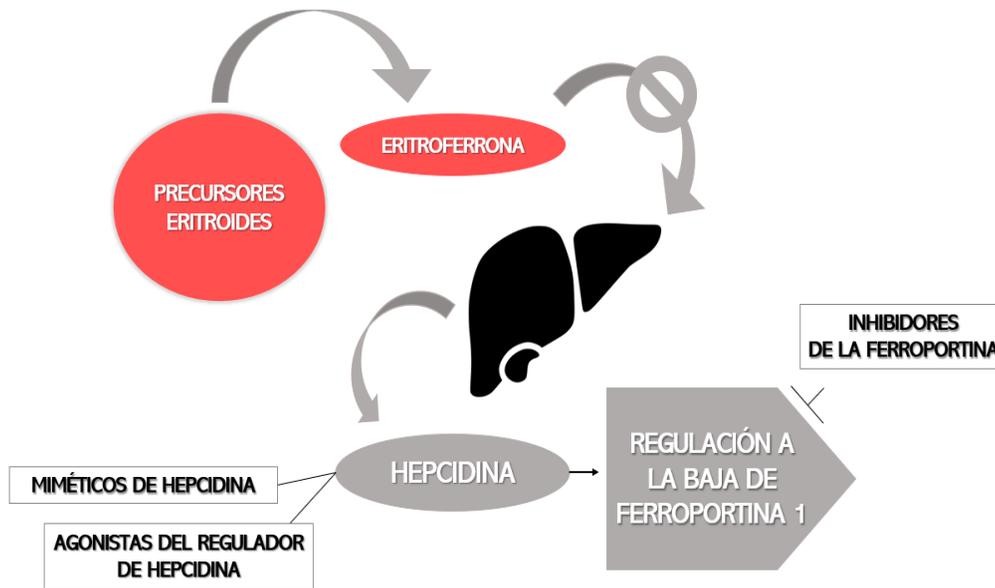
- **Agentes moduladores del metabolismo del hierro:** estos fármacos se basan en el mecanismo de homeostasis de hierro asociado a la hepcidina. La hepcidina es un péptido de síntesis hepática y reactante de fase aguda que regula el balance de hierro al influir en la absorción y exportación de hierro celular (5).

Como se observa en la **FIGURA 2**, en las beta talasemias ocurre una supresión de la síntesis de hepcidina a nivel hepático por el aumento de eritroferrona eritroide. Esto produce un aumento de la absorción de hierro y por ende riesgo de sobrecarga de hierro sistémica.

Los fármacos en esta clase se encuentran aún en estudios fase I y II y corresponden a: miméticos de la hepcidina, agonistas del receptor *Tmprss6* (regulador de hepcidina), e inhibidores de la ferroportina (6).

Los miméticos también son descritos en la literatura como “mini hepcidinas”. Son péptidos que inducen efectos similares a la hepcidina, de forma que disminuyen el hierro sérico y la sobrecarga férrica sistémica. De momento la hepcidina humana sintética LJPC-401 se evaluó en un estudio fase I

FIGURA 2. Blancos farmacológicos asociados a la hepcidina



Fuente: Elaboración por José Manuel Monge Ortiz, autor del artículo, 2020.

mostrando efectos prometedores (14). En estudios pre clínicos, el inhibidor oral de la ferroportina VIT-2763 demostró adecuada biodisponibilidad y capacidad *in vitro* para inhibir el movimiento de hierro celular de forma comparable con la hepcidina (15).

En el 2019 se inició un estudio fase I en sujetos sanos para evaluar la eficacia, farmacocinética, y farmacodinamia del medicamento en dosis única y múltiples (14).

Asimismo, en junio del 2019, se inició un ensayo clínico que pretende estudiar la efectividad y seguridad de la apo- transferrina humana en un total de doce pacientes con beta talasemia intermedia. Los detalles pueden consultarse en la dirección electrónica clinicaltrials.gov.

Se postula que la apo transferrina puede disminuir los niveles lábiles de hierro sérico, normalizar la vida

media de los glóbulos rojos, y mejorar la producción de hemoglobina en estos pacientes (14).

- **Terapia y manipulación génica:** la era de la secuenciación del genoma y la comprensión del “cluster” del gen de la beta globina, y su estricta regulación, ha proporcionado nuevas opciones para el tratamiento de pacientes con talasemia. Hoy en día se ha logrado comprender el “switch” en la producción de gamma a beta globina, así como los factores de transcripción involucrados en este proceso (12).

El objetivo de la terapia génica para el tratamiento de la beta talasemia es lograr la introducción estable de genes de globina funcionales en las propias células madre hematopoyéticas del paciente (HSC por sus siglas en inglés) para corregir la eritropoyesis ineficaz y la anemia

hemolítica, obviando así la necesidad de transfusiones. Este método puede ofrecer la cura a aquellos que no pueden someterse a un trasplante alogénico o que carecen de un donante compatible (16).

Actualmente, los enfoques de terapia génica se pueden dividir en dos grupos amplios: 1. Adición de genes, y 2. Edición de genes.

- **Adición génica:** este proceso implica la inserción de un vector lentiviral/retroviral que contiene todo el aparato regulador y los genes productores de cadenas beta o gamma, en células madre humanas autólogas de manera "in vitro", y posteriormente la infusión de estas células madre modificadas de vuelta al paciente (en conjunto con mieloablación). A pesar de que es conceptualmente fácil, el campo ha avanzado tecnológicamente solo recientemente, pues ahora se pueden producir a gran escala los vectores (empaquetados con todos los genes de beta globina) y con suficiente potencia para modificar un gran número de células madre humanas, y de esta manera lograr proporcionar una respuesta clínica significativa (13). Para una corrección duradera las inserciones se realizan en células madre y progenitoras (células CD34 positivas). Los genes productores de globina deben

colocarse bajo el control de un promotor eritroide específico, de modo que la transcripción de los genes insertados solo pueda darse en precursores eritroides, y no en otros tipos de células como glóbulos blancos o plaquetas. Una vez que una población suficientemente grande de células madre ha sido modificada e infundida de nuevo al paciente, se espera que los progenitores de eritrocitos derivados de estas células madre producirán suficientes cadenas beta (o gamma) para combinarse con cadenas alfa y así reducir el desequilibrio que se presenta en estos pacientes (12). Este enfoque tiene las ventajas obvias de la falta de complicaciones relacionadas con la histocompatibilidad, o la necesidad de agentes inmunosupresores. Además, el uso de un único producto aplicable a todos los pacientes con beta talasemia independientemente de la mutación que presenten, es un beneficio adicional (13). Los primeros estudios en terapia génica se desarrollaron en los años noventa y principios de los años 2000 en modelos murinos. Sin embargo, no fue hasta el 2006 en Francia que se inició la primera prueba en humanos, por el grupo Cavazzana-Calvo y Leboulch (patrocinado por la compañía

Genetix Pharmaceuticals®). El ensayo MSKCC fue el primer ensayo de terapia génica aprobado en los Estados Unidos en 2010, y todos los pacientes demostraron marcadores génicos duraderos y estables. Posteriormente la compañía *Blue Bird Bio ®(BBB)* financió 4 estudios con el mismo vector, BB305. Estos son el ensayo NorthStar–HGB 204, el HGB 205 y los ensayos HGB 207 y HGB 212 los cuales se encuentran en fase III. La terapia génica para la beta-talasemia dependiente de la transfusión (TIGET-BTHAL) es un ensayo patrocinado por el *Instituto Teletón de Genética y Medicina*, el cual finalizó en 2019 en Milán. El procedimiento fue bien tolerado, y los resultados hasta el momento indican una disminución en las transfusiones y una mejoría en la calidad de vida. (17).

- **Edición de genes:** nuevas tecnologías genéticas están surgiendo en el laboratorio. Por lo tanto, un conjunto de herramientas de edición del genoma está creando nuevas perspectivas para impactar directamente mutaciones causantes de enfermedad y secuencias reguladoras. Los últimos años han visto avances en la disponibilidad de diferentes nucleasas -

Nucleasas de dedo de zinc, Nucleasas efectoras tipo activador de la transcripción, y Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas con Intercalado Regular y Nucleasas asociadas a Crispr 9 (Crispr-Cas9 por sus siglas en inglés); todas estas son enzimas nucleasas que pueden cortar el ADN humano en ubicaciones precisas (17). Como fue descrito anteriormente, pacientes con talasemias que se presentan con niveles elevados de HbF, tienen un curso clínico mucho más favorable. La magnitud de la elevación de HbF afecta los síntomas de las hemoglobinopatías en grados variables, pero incluso aumentos moderados pueden ser beneficiosos. Parece ser que niveles de HbF superiores al 20% son suficientes para evitar crisis clínicas (17). Es por ello que se pueden utilizar estas nuevas técnicas de edición genética para aumentar los niveles de HbF. BCL11a (uno de los factores de transcripción que controla el cambio de HbF a HbA) es un objetivo excelente para los enfoques de edición de genes. Al suprimir BCL11a, se postula que la producción de HbF puede ser desencadenada nuevamente en pacientes con talasemia. Hacer deleciones específicas en el potenciador eritroide de BCL11a es un enfoque

prometedor que se está explorando actualmente. Otro método para aumentar la producción de HbF mediante la edición de genes, es recrear las mutaciones vistas en pacientes con persistencia hereditaria de hemoglobina fetal(12).

Realizar estas pequeñas ediciones en las células madre de pacientes con talasemia de manera "ex-vivo" con la herramienta Crispr-Cas9, pueden proporcionar un tratamiento más económico en el futuro para mejorar la enfermedad. A pesar de que este método parece prometedor, la introducción de terapias de edición del genoma en la clínica requiere el abordaje de ciertos obstáculos, como la introducción de los agentes de edición dentro de las células hematopoyéticas, y la posible genotoxicidad (actividad enzimática fuera del objetivo) (17,18).

CONCLUSIONES

La beta talasemia es una condición relevante para el conocimiento médico por las extensas complicaciones

hematológicas, metabólicas y psicológicas que tienen en los pacientes. El impacto también se extiende al sistema de salud, el cual debe ser capaz de proveer los suministros e intervenciones médicas oportunamente, por lo que la investigación en nuevas terapias permite hacer un replanteamiento de la forma en que tradicionalmente se han manejado estos pacientes.

El implemento de terapias menos cruentas, con menos efectos adversos y con mayor especificidad augura un mejor futuro para los pacientes con esta enfermedad, dados los muchos efectos adversos y complicaciones del tratamiento actual. Las limitaciones en este campo recaen sobre el pobre conocimiento de algunos mecanismos moleculares, así como de la ineficacia de estos tratamientos *in vivo*. Por el momento, aquellas terapias centradas en reducir los efectos adversos por sobrecarga de hierro son estándar. Las terapias cuyo objetivo es aumentar la producción de hemoglobina fetal mediante fármacos o modificación genética muestran resultados promisorios, por ahora. Sin embargo, es necesaria la investigación continua y la actualización de conocimientos de manera periódica para tener un panorama claro a la hora de abordar un paciente con esta patología.

REFERENCIAS

1. Origa R. β -Thalassemia. Genetics in Medicine [Internet]. 2016 [Citado 27/06/2020];19(6):609-619. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.173>

2. Shah F, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. Challenges of blood transfusions in β -thalassemia, *Blood Reviews* [Internet]. 2019 [Citado 27/06/2020]; 37:100588. <https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3181cd68ed>.
3. Cappellini M, Porter J, Viprakasit V, Taher A. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? *Blood Reviews* [Internet]. 2018 [Citado 27/06/2020];32(4):300-311. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2015.10.001>
4. Taher A, Karakas Z, Cassinerio E, Sirtanaratkul N, Kattamis A, Maggio A et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in regularly transfused patients with thalassemia: results from a phase 2a study. *Blood* [Internet]. 2018 [Citado 29/06/2020];131(2):263-265. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-790121>
5. Hoffman R, Benz E, Silberstein L, Heslop H, Weitz J, Anastasi J et al. *Hematology*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
6. Khandros E, Kwiatkowski J. Beta Thalassemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America* [Internet] 2019 [Citado 28/06/2020];33(3):339-353. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.01.003>
7. de Dreuzy E, Bhukhai K, Leboulch P, Payen E. Current and future alternative therapies for beta-thalassemia major. *Biomedical Journal* [Internet]. 2016 [Citado 25/06/2020];39(1):24-38. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bj.2015.10.001>
8. Salah, Naouel Ben, et al. Revisiting Beta Thalassemia Intermedia: Past, Present, and Future Prospects. *Hematology* [Internet]. 2017 [Citado 1/08/2020];22(20):607-616. <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1333246>
9. Hoffbrand A, Steensma, P. *Essential Hematology*. Philadelphia, PA: Wiley Blackwell, 2019.
10. Cappellini M, Viprakasit V, Taher A, Georgiev P, Kuo K, Coates T et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *New England Journal of Medicine*. [Internet] 2020 [Citado 29/06/2020] ;382(13):1219-1231. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910182>
11. Betts, Marissa, et al. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *Clinical Therapeutics* [Internet]. 2020 [Citado 29/06/2020]; 42(2):322-337. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.12.003>
12. Soni S. Novel and innovative approaches for treatment of β -thalassemia. *Pediatric Hematology Oncology Journal* [Internet]. 2017 [Citado 29/06/2020];2(4):121-126. <https://doi.org/10.1016/j.phoj.2017.11.153>
13. El-Beshlawy, Amal, and Mona El-Ghamrawy. Recent Trends in Treatment of Thalassemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* [Internet]. 2019 [Citado 29/06/2020]; 79:53-59. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2019.01.006>
14. Thein S. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* [Internet]. 2018 [Citado 29/06/2020]; 70:54-65. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bcmd.2017.06.001>
15. Richard F, Lier J, Roubert B, Haboubi T, Göhring U, Dürrenberger F. Oral ferroportin inhibitor VIT-2763: First-in-human, phase 1 study in healthy volunteers. *American Journal of Hematology* [Internet]. 2019 [Citado 29/06/2020];95(1):68-77. <https://dx.doi.org/10.1002%2Fajh.25670>
16. Karponi G, Zogas N. Gene Therapy for Beta-Thalassemia: Updated Perspectives. *The Application of Clinical Genetics* [Internet]. 2019 [Citado 29/06/2020]; 12:167-180. <https://dx.doi.org/10.2147%2FACG.S178546>
17. Boulad, Farid, et al. Gene Therapy and Genome Editing." *Hematology/Oncology Clinics of North America* [Internet]. 2018 [Citado 29/06/2020]; 32(2):329-342. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.11>.

18. Wienert, Beeke, et al. Wake-up Sleepy Gene: Reactivating Fetal Globin for β -Hemoglobinopathies. Trends in Genetics [Internet]. 2018 [Citado 29/06/2020]; 34(12): 927-940. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2018.09.004>