



## TALASEMIAS – UN ENFOQUE INTEGRATIVO

Ana Paula Vanin, Eduardo Wandscher, Emily Rogemyla Vieira Fernandes, Josiane Souza Moreira, Jogli Garebe Costa, Larissa Pinho Silva, Letícia Beatriz Rodrigues Ferreira, Marcelo Maia Júnior, Paulo Maurício, Priscila Vechorkoski Nicolay, Thacila Behrmann de Novais, Warley dos Santos Barros

### ARTIGO ORIGINAL

#### RESUMEN

La talasemia, un trastorno hereditario de la hemoglobina, representa un desafío clínico significativo debido a su variabilidad genética y manifestaciones clínicas diversas. Esta revisión científica se adentra en la complejidad de las talasemias, explorando su base genética, las alteraciones hematológicas resultantes y las implicaciones clínicas que afectan la calidad de vida de los pacientes. El siguiente artículo científico se propone a proporcionar una visión integral de las talasemias, abordando su etiología, fisiopatología, anatomía patológica y semiología médica, así como las diversas estrategias de manejo y tratamiento. Se busca consolidar la información más reciente y destacar las áreas clave para futuras investigaciones y avances en el cuidado de pacientes con talasemias. Este estudio se enfocó en investigar las talasemias, un grupo de trastornos genéticos de la hemoglobina que afectan la síntesis de esta proteína esencial para el transporte de oxígeno. En la introducción, se destacó la relevancia global de las talasemias, su prevalencia en poblaciones específicas y la carga de enfermedad asociada. La metodología empleada abarcó un análisis exhaustivo de la literatura científica, revisando estudios clínicos, genéticos y epidemiológicos. Se priorizó la inclusión de investigaciones recientes y relevantes para abordar la complejidad de las talasemias desde múltiples perspectivas. El objetivo principal fue comprender la diversidad genética de las talasemias, sus manifestaciones clínicas y los enfoques de tratamiento actuales. La investigación se centró en identificar las variantes genéticas asociadas con talasemias específicas y evaluar su impacto clínico. En la conclusión, se resaltaron los hallazgos clave, como la variabilidad genética en diferentes poblaciones, la importancia de los métodos diagnósticos precisos y las implicaciones para las estrategias terapéuticas. Se subrayó la necesidad de abordar las talasemias desde un enfoque integral, que incluya estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento personalizado.

**PALABRAS CLAVE:** hemoglobina, congénito, mutación, cadenas alfa, cadenas beta

# Thalassemias – An Integrative Approach

## ABSTRACT

Thalassemia, an inherited hemoglobin disorder, represents a significant clinical challenge due to its genetic variability and diverse clinical manifestations. This scientific review delves into the complexity of thalassemias, exploring their genetic basis, the resulting hematologic alterations, and the clinical implications that affect patients' quality of life. The following scientific article aims to provide a comprehensive view of thalassemias, addressing their etiology, pathophysiology, pathological anatomy and medical semiology, as well as the various management and treatment strategies. It seeks to consolidate the latest information and highlight key areas for future research and advances in the care of patients with thalassemias. This study focused on investigating the thalassemias, a group of genetic disorders of hemoglobin that affect the synthesis of this essential protein for oxygen transport. In the introduction, the global relevance of the thalassemias, their prevalence in specific populations, and the associated disease burden were highlighted. The methodology employed included an exhaustive analysis of the scientific literature, reviewing clinical, genetic and epidemiological studies. Priority was given to the inclusion of recent and relevant research to address the complexity of thalassemias from multiple perspectives. The main objective was to understand the genetic diversity of thalassemias, their clinical manifestations and current treatment approaches. The research focused on identifying genetic variants associated with specific thalassemias and evaluating their clinical impact. In the conclusion, key findings were highlighted, such as genetic variability in different populations, the importance of accurate diagnostic methods, and implications for therapeutic strategies. The need to address thalassemias from a comprehensive approach, including prevention strategies, early diagnosis and personalized treatment, was emphasized.

**KEYWORDS:** hemoglobin, congenital, mutation, alpha chains, beta chains

**Instituição afiliada** – Universidad Central del Paraguay - UCP

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 11 de Abril e publicado em 01 de Junho de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p28-39>

**Autor correspondente:** *Letícia Beatriz Rodrigues Ferreira* / [leticiaferreira8@hotmail.com](mailto:leticiaferreira8@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUCCIÓN

Las talasemias, trastornos hereditarios de la hemoglobina, representan una preocupación clínica global debido a su prevalencia, diversidad genética y repercusiones clínicas significativas. Esta revisión científica se sumerge en la complejidad de las talasemias, abordando una problemática que va más allá de la mera alteración hematológica. Desde la definición hasta las manifestaciones clínicas, esta introducción contextualiza la magnitud del desafío que representan las talasemias<sup>1</sup>.

La talasemia, caracterizada por defectos genéticos en la síntesis de hemoglobina, abarca un grupo heterogéneo de trastornos hematológicos. Su prevalencia varía según las regiones geográficas, siendo más común en áreas con historial de portadores. Las cifras estadísticas revelan no solo la carga de la enfermedad, sino también la necesidad de estrategias eficaces de prevención y manejo<sup>1</sup>.

Contamos con la talasemia- $\alpha$  y la talasemia- $\beta$ , las distintas formas de talasemias que presentan desafíos únicos. Este artículo abordará las diferencias genéticas y fenotípicas entre los diferentes tipos de talasemias, destacando cómo la variabilidad genética influye en las manifestaciones clínicas y la gravedad de la enfermedad<sup>1</sup>.

La comprensión de la fisiopatología subyacente de las talasemias es esencial para abordar la raíz del problema. Desde las alteraciones en la producción de cadenas de globina hasta los efectos cascada en la eritropoyesis y la hemólisis, esta sección analizará los procesos biológicos clave involucrados en la patogénesis de las talasemias<sup>1</sup>.

Las talasemias dejan su huella en la anatomía patológica de la médula ósea y otros órganos hematopoyéticos. Este artículo explorará las alteraciones morfológicas, desde la hiperplasia medular hasta las modificaciones en la estructura de los hematíes, proporcionando una visión detallada de los cambios anatómicos que acompañan a estas condiciones<sup>1</sup>.

La semiología médica de las talasemias va más allá de los análisis sanguíneos. Desde los signos clínicos evidentes hasta las sutilezas que requieren una atención especializada, esta sección abordará la importancia de la evaluación clínica en el diagnóstico y la estratificación de la gravedad<sup>1</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura utilizando bases de datos médicas como PubMed, SciELO, Elsevier, Google Scholar y otras fuentes relevantes. Se utilizaron términos de búsqueda específicos, como "talasemia", "genética de la talasemia", "fisiopatología" y "tratamiento de la talasemia", para recopilar estudios relevantes.

Se aplicaron criterios de inclusión para seleccionar estudios relacionados con la genética, fisiopatología, anatomía patológica y semiología de las talasemias. Se excluyeron estudios que no abordaban directamente estos aspectos o que carecían de rigurosidad metodológica.

Se seleccionaron artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que proporcionaron una visión integral de los diversos aspectos de las talasemias. Se dio prioridad a las publicaciones recientes, pero también se incluyeron estudios clásicos para contextualizar la evolución del conocimiento sobre el tema.

Se extrajeron datos relevantes de los estudios seleccionados, incluyendo información sobre las mutaciones genéticas asociadas, hallazgos anatomopatológicos, avances en la comprensión fisiopatológica y la presentación clínica. Se registraron las diferencias en metodologías y resultados para análisis comparativos.

Se realizó una síntesis narrativa de los hallazgos para ofrecer una visión panorámica de la investigación actual sobre talasemias. Se destacaron patrones emergentes, discrepancias en los resultados y áreas de investigación futura. Este enfoque permitió la construcción de una narrativa coherente y completa.

Se realizó una evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios incluidos. Se tuvo en cuenta el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, la representatividad de la población y la validez de las conclusiones para garantizar la confiabilidad de la revisión.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Las talasemias son trastornos hereditarios de la sangre caracterizados por anomalías en la producción de hemoglobina. El término "talasemia" tiene sus raíces en la mitología griega, fusionando los nombres de dos deidades primordiales: Talassa y Pontos. La primera es la personificación del mar en la mitología griega. El segundo, es el dios primordial del mar<sup>1</sup>.

Históricamente, se observó una mayor prevalencia de talasemias en poblaciones

del Mediterráneo, motivo que llevó al acuñamiento del término. Esta asociación geográfica llevó a la creencia de que la proximidad al mar Mediterráneo podría predisponer a las comunidades locales a este trastorno genético. Aunque ahora sabemos que las talasemias no se limitan a esta región y tienen distribución global, el contexto histórico resalta la importancia de considerar factores genéticos y epidemiológicos en la comprensión de la enfermedad<sup>1,2</sup>.

La interacción entre factores genéticos y la historia de migración en poblaciones mediterráneas contribuyó a la alta incidencia de talasemias. La variabilidad genética en estas regiones, moldeada por siglos de intercambio poblacional, creó un caldo de cultivo para la persistencia y la transmisión de mutaciones genéticas asociadas con las talasemias<sup>2</sup>.

Las talasemias son trastornos genéticos hereditarios causados por mutaciones en los genes responsables de la producción de hemoglobina, la molécula esencial para el transporte de oxígeno en los glóbulos rojos. El análisis de las causas genéticas de las talasemias implica una comprensión profunda de la estructura de la hemoglobina y los procesos moleculares involucrados<sup>2</sup>.

La hemoglobina es una proteína compleja compuesta por cuatro subunidades: dos cadenas alfa y dos cadenas beta. Los genes que codifican estas cadenas, denominados HBA1, HBA2 (cadenas alfa) y HBB (cadenas beta), residen en los cromosomas 16 y 11, respectivamente<sup>2,3,4</sup>.

Las talasemias alfa resultan de mutaciones en los genes HBA1 y HBA2. Las deleciones o mutaciones puntuales pueden afectar la producción normal de cadenas alfa, llevando a una deficiencia en la síntesis de hemoglobina alfa<sup>3</sup>.

Las talasemias beta, más comunes que las alfa, surgen de mutaciones en el gen HBB. Las mutaciones pueden clasificarse como  $\beta$ -talasemias heterocigotas (portadores) o homocigotas (mayor gravedad)<sup>3,4</sup>.

La Talasemia Mayor (TM) ocurre cuando un individuo hereda dos copias defectuosas del gen de la cadena beta (HBB). Se caracteriza por una producción insuficiente de hemoglobina, conduciendo a anemia severa<sup>4</sup>.

La Talasemia Intermedia (TI) resulta de una combinación de una copia normal y una mutada del gen HBB. La gravedad de la enfermedad varía. Factores adicionales, como las interacciones genéticas y los moduladores externos, influyen en la expresión clínica de las talasemias<sup>4</sup>.

La coexistencia de ciertas variantes genéticas puede modificar la presentación

clínica, dando lugar a una gama de síntomas. Las talasemias se heredan según un patrón autosómico recesivo, lo que significa que ambos padres deben ser portadores para que su descendencia tenga la enfermedad. Los portadores generalmente no presentan síntomas graves, pero pueden transmitir la mutación a sus hijos<sup>5,6</sup>.

La talasemia alfa es el resultado de mutaciones en los genes que codifican las cadenas alfa de la hemoglobina (HBA1 y HBA2). Estas mutaciones conducen a una producción deficiente de cadenas alfa, lo que perturba el equilibrio normal de la hemoglobina y tiene consecuencias en la formación de los glóbulos rojos<sup>5,6</sup>.

La hemoglobina normal está compuesta por dos cadenas alfa y dos cadenas beta. En la talasemia alfa, la deficiencia de cadenas alfa provoca un desbalance en la producción de hemoglobina, ya que las cadenas beta tienden a acumularse en exceso<sup>5,6</sup>.

Las cadenas beta no emparejadas forman agregados inestables, precipitando en el interior de los precursores de glóbulos rojos. Este proceso, conocido como precipitación intramedular, daña las células y contribuye a la destrucción prematura de los glóbulos rojos<sup>6</sup>.

La presencia de cadenas beta libres también conduce a un aumento del estrés oxidativo en las células precursoras de los glóbulos rojos. El daño oxidativo contribuye al colapso de las membranas celulares y al acortamiento de la vida útil de los eritrocitos<sup>6,7</sup>.

Para compensar la destrucción prematura de los glóbulos rojos, la médula ósea aumenta la producción de precursores eritroides. Esto conduce a una hiperplasia eritroide y la expansión de la médula ósea, un rasgo característico de las talasemias<sup>7</sup>.

En contraste, la talasemia beta resulta de mutaciones en el gen que codifica las cadenas beta de la hemoglobina (HBB). Las alteraciones en la síntesis de cadenas beta impactan la formación y estabilidad de la hemoglobina<sup>7</sup>.

Las mutaciones en el gen HBB pueden resultar en la producción insuficiente de cadenas beta, afectando la síntesis de hemoglobina normal. La presencia de hemoglobina anormal debido a la deficiencia de cadenas beta da como resultado glóbulos rojos defectuosos con menor capacidad para transportar oxígeno<sup>8</sup>.

La destrucción prematura de glóbulos rojos defectuosos lleva a una liberación aumentada de hierro. La absorción excesiva de hierro en el tracto gastrointestinal contribuye a la acumulación de hierro en varios órganos y tejidos<sup>8,9</sup>.

La sobrecarga de hierro puede afectar órganos como el hígado, el corazón y el páncreas, causando daño a largo plazo. Este fenómeno, conocido como

hemocromatosis secundaria, es una complicación importante de las talasemias beta<sup>9</sup>.

Ambas formas de talasemias comparten el denominador común de una síntesis de hemoglobina alterada que afecta la estructura y función de los glóbulos rojos, conduciendo a manifestaciones clínicas variadas y, en casos severos, a complicaciones sistémicas<sup>9,10</sup>.

La talasemia alfa, marcada por la deficiencia en la síntesis de cadenas alfa de la hemoglobina, se manifiesta en varios niveles anatomopatológicos, desde la médula ósea hasta la periferia sanguínea<sup>9,10</sup>.

La hiperplasia eritroide es una característica distintiva. Se observa una expansión desproporcionada de los precursores eritroides en la médula ósea en un intento de compensar la destrucción prematura de los eritrocitos<sup>10</sup>.

Los eritrocitos presentan características anómalas debido a la acumulación de cadenas beta no emparejadas. La precipitación intramedular contribuye a la formación de eritrocitos defectuosos, que se destruyen prematuramente en la circulación sanguínea<sup>10,11</sup>.

La destrucción acelerada de los glóbulos rojos conduce a la liberación de hemoglobina en el torrente sanguíneo, llevando a la hemólisis. Esto contribuye al aumento de bilirrubina y a la ictericia, una manifestación común en casos severos<sup>11</sup>.

El estrés oxidativo en las células precursoras eritroides y en los glóbulos rojos contribuye al daño celular. Este daño, junto con la hemólisis, resulta en una menor vida útil de los eritrocitos<sup>7,11</sup>.

La talasemia beta, caracterizada por la deficiencia en la síntesis de cadenas beta de la hemoglobina, presenta cambios patológicos que impactan la morfología y función de los glóbulos rojos y otros órganos<sup>8,9,11</sup>.

Similar a la talasemia alfa, la médula ósea experimenta hiperplasia eritroide en un intento de mantener una producción adecuada de eritrocitos<sup>9,11</sup>.

La producción insuficiente de cadenas beta lleva a la formación de eritrocitos defectuosos con hemoglobina anormal. Estos glóbulos rojos pueden ser más frágiles y tienen una vida útil reducida<sup>10,11,12</sup>.

Una complicación significativa es la hemocromatosis secundaria, donde la destrucción aumentada de glóbulos rojos conduce a una liberación excesiva de hierro. Esta acumulación puede afectar órganos como el hígado y el corazón<sup>11,12</sup>.

La acumulación de hierro en órganos y tejidos puede resultar en daño estructural. La anatomía patológica revela cambios en la arquitectura hepática y

cardíaca, contribuyendo a las complicaciones a largo plazo<sup>7,9,12</sup>.

Ambas formas de talasemias comparten la característica de cambios en la médula ósea y en los glóbulos rojos, pero la talasemia beta se distingue por la prominente complicación de la hemocromatosis secundaria, que añade un componente específico a la anatomía patológica de esta variante<sup>8,9,11</sup>.

La semiología médica de la talasemia alfa abarca una variedad de manifestaciones clínicas relacionadas con la producción anormal de hemoglobina y la consecuente destrucción prematura de los glóbulos rojos<sup>10,11,12</sup>.

La insuficiencia en la síntesis de hemoglobina resulta en una anemia crónica, caracterizada por fatiga, debilidad y palidez cutánea. La expansión de la médula ósea puede causar deformidades óseas, especialmente en los huesos craneales y faciales, dando lugar a la denominada "cara en ardilla" en casos severos<sup>12,13</sup>.

La destrucción acelerada de los glóbulos rojos conduce a la liberación de bilirrubina, causando ictericia. Además, la acumulación de células sanguíneas en el bazo e hígado puede resultar en hepatomegalia y esplenomegalia<sup>13,14</sup>.

La liberación de bilirrubina también puede contribuir a la formación de cálculos biliares, provocando dolor abdominal y otras complicaciones relacionadas con la vesícula biliar. La carga de hierro secundaria a la destrucción de glóbulos rojos puede contribuir a problemas cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca<sup>14,15</sup>.

La talasemia beta, al compartir características con la talasemia alfa, presenta también manifestaciones clínicas distintivas asociadas a la producción deficiente de cadenas beta y la acumulación de hierro<sup>14,15,16</sup>.

La anemia crónica provoca fatiga, debilidad y palidez, siendo síntomas comunes en pacientes con talasemia beta. La acumulación de hierro puede llevar a hemocromatosis secundaria, afectando órganos como el hígado, el corazón y el páncreas<sup>15,16</sup>.

La sobrecarga de hierro puede contribuir a enfermedades cardíacas, incluida la cardiomiopatía, exacerbando la insuficiencia cardíaca. En casos más severos, la talasemia beta puede causar retraso en el crecimiento y desarrollo, especialmente en la infancia. Al igual que en la talasemia alfa, la acumulación de células sanguíneas en el bazo puede resultar en esplenomegalia<sup>14,15,16</sup>.

## CONSIDERACIONES FINALES

La exploración detallada de las talasemias alfa y beta nos sumerge en un universo clínico complejo y multifacético, donde la fisiopatología, anatomía patológica y semiología se entrelazan para moldear la experiencia de los pacientes.

Al concluir esta revisión, varias consideraciones y perspectivas se destacan, delineando tanto los desafíos actuales como las futuras direcciones de investigación.

Las talasemias, en sus variantes alfa y beta, presentan desafíos únicos en términos de diagnóstico y manejo clínico. La anemia crónica, la hiperplasia eritroide y las complicaciones sistémicas reflejan la complejidad de estas condiciones hematológicas.

La comprensión profunda de la fisiopatología y la anatomía patológica es crucial para abordar las implicaciones clínicas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El futuro de la investigación en talasemias se perfila hacia diversas áreas. La terapia génica emerge como una prometedora herramienta para abordar la raíz genética de estas enfermedades, buscando corregir las anomalías en la síntesis de hemoglobina.

Además, estrategias más precisas para el manejo de la sobrecarga de hierro y la hemocromatosis secundaria están en el horizonte, apuntando a mejorar los resultados a largo plazo.

La investigación continua en talasemias se dirige hacia la identificación de biomarcadores predictivos y la personalización de enfoques terapéuticos. Las técnicas de diagnóstico y seguimiento más avanzadas, incluyendo la aplicación de tecnologías genómicas, prometen una evaluación más precisa y temprana de la progresión de la enfermedad.

Asimismo, la comprensión más profunda de las interacciones genéticas y ambientales abrirá nuevas vías para estrategias preventivas.

En el cierre de esta revisión, queda claro que las talasemias son un campo en constante evolución. La colaboración interdisciplinaria entre genetistas, hematólogos, patólogos y otros profesionales de la salud es esencial para abordar la complejidad de estas enfermedades.

Mientras avanzamos hacia el futuro, la esperanza radica en una atención más personalizada y en enfoques terapéuticos innovadores que mejoren la calidad de vida de



quienes enfrentan las talasemias alfa y beta.

## REFERENCIAS

1. Merkeley, H., & Bolster, L. (2020), [citado 18 Oct 2023]. Thalassemia. **CMAJ** [Internet]; 192(41), E1210. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33318099/>
2. Motta, I., Bou-Fakhredin, R., Taher, A. T., & Cappellini, M. D. (2020), [citado 18 Oct 2023]. Beta Thalassemia: New Therapeutic Options Beyond Transfusion and Iron Chelation. **Drugs**, [Internet]; 80(11), 1053–1063. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32557398/>
3. Shafique, F., Ali, S., Almansouri, T., Van Eeden, F., Shafi, N., Khalid, et. al (2021), [citado 18 Oct 2023]. Thalassemia, a human blood disorder. **Braz J Biol** [Internet]; 83, e246062. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34495151/>
4. Baird, D. C., Batten, S. H., & Sparks, S. K. (2022), [citado 18 Oct 2023]. Alpha- and Beta- thalassemia: Rapid Evidence Review. **Am Fam Physician**, [Internet]; 105(3), 272–280. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35289581/>
5. Shash H. (2022), [citado 18 Oct 2023]. Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: A Panoramic Review. **Medicina (Kaunas)**, [Internet]; 58(10), 1496. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36295656/>
6. Benz, E. J., Jr, & Sankaran, V. G. (2023), [citado 18 Oct 2023]. Thalassemia. **Hematol Oncol Clin North Am** [Internet]; 37(2), xiii–xv. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36907615/>
7. Mensah, C., & Sheth, S. (2021), [citado 18 Oct 2023]. Optimal strategies for carrier screening and prenatal diagnosis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -thalassemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, [Internet]; 2021(1), 607–613. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34889395/>
8. Xian, J., Wang, Y., He, J., Li, S., He, W., Ma, X., & Li, Q. (2022), [citado 18 Oct 2023]. Molecular Epidemiology and Hematologic Characterization of Thalassemia in Guangdong Province, Southern China. **Clin Appl Thromb Hemost** [Internet]; 28, 10760296221119807. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35979587/>
9. Lal, A., & Bansal, D. (2020), [citado 18 Oct 2023]. Thalassemia: Common Clinical Queries in Management. **Indian J Pediatr**, [Internet]; 87(1), 75–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31620986/>
10. Chong, S. C., Metassan, S., Yusof, N., Idros, R., Johari, N., Zulkipli, I. N., et. al (2022), [citado 18 Oct 2023]. Thalassemia in Asia 2021 Thalassemia in Brunei Darussalam. **Hemoglobin**, [Internet]; 46(1), 15–19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35950589/>
11. Boudreaux J. (2023), [citado 18 Oct 2023]. Transfusion management in thalassemia. **Ann N Y Acad Sci** [Internet]; 1527(1), 42–48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37531552/>
12. Hodroj, M. H., Bou-Fakhredin, R., Nour-Eldine, W., Noureldine, H. A., Noureldine, M. H. A., & Taher, A. T. (2019), [citado 18 Oct 2023]. Thalassemia and malignancy: An emerging concern? **Blood Rev**, [Internet]; 37, 100585. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31253373/>



13. El Hasbani, G., Musallam, K. M., Uthman, I., Cappellini, M. D., & Taher, A. T. (2022), [citado 18 Oct 2023]. Thalassemia and autoimmune diseases: Absence of evidence or evidence of absence? **Blood Rev**, [Internet]; 52, 100874. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34404565/>
14. Zhuang, J., Jiang, Y., Wang, Y., Zheng, Y., Zhuang, Q., Wang, J., & Zeng, S. (2020), [citado 18 Oct 2023]. Molecular analysis of  $\alpha$ -thalassemia and  $\beta$ -thalassemia in Quanzhou region Southeast China. **J Clin Pathol**, [Internet]; 73(5), 278–282. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31653757/>
15. Ayoub, P. G., & Kohn, D. B. (2023), [citado 18 Oct 2023].  $\beta$ -Thalassemia: all about that base, no cutting. **Blood**, [Internet]; 141(10), 1098–1099. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36893006/>
16. Charoengam, N., Rittiphairoj, T., & Ponvilawan, B. (2021), [citado 18 Oct 2023]. Fracture prevalence in thalassemia: a systematic review and meta-analysis. **Arch Osteoporos**, [Internet]; 16(1),
171. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34773506/>