

Caracterización de pacientes con beta-talasemia en una institución de alta complejidad, Medellín, Colombia

Characterization of patients with beta-thalassemia in a high complexity institution, Medellin, Colombia.

Lina María Martínez-Sánchez,^{1,2} Manuela Carvajal-Alzate,² Mabel Dahiana Roldán-Tabares,² Daniela Vergara-Yanez²

Resumen

OBJETIVO: Caracterizar a los pacientes con beta-talasemia atendidos en una institución de alta complejidad.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional descriptivo, que incluyó pacientes menores de 17 años con diagnóstico de beta-talasemia que tuvieran perfil clínico y hallazgos de laboratorio característicos. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

RESULTADOS: Se revisaron 35 historias clínicas, 21 eran de sexo masculino, cuya edad promedio de diagnóstico fue de 6.7 años. El hallazgo clínico más común fue la anemia en 29/35 y las complicaciones más comunes fueron las cardíacas en 6/35. Respecto al tratamiento, 9/35 eran dependientes de transfusiones, 3/35 requirieron trasplante y 4/35 requirieron esplenectomía. Los estudios paraclínicos más utilizados en el diagnóstico fueron hemograma (34/35) y electroforesis de proteínas (24/35). De los 35 pacientes, 10 tenían anemia macrocítica hipocrómica, 2 anemia microcítica normocrómica y uno anemia macrocítica normocrómica.

CONCLUSIONES: La beta-talasemia afecta mayoritariamente en la infancia temprana, se expresa en fenotipos clínicos agrupados según la necesidad o no de transfusiones; este último fue el más prevalente. La anemia macrocítica hipocrómica fue el principal hallazgo clínico, que se abordó con manejo médico más que con terapias invasivas. Debido al tamaño de la muestra, se requieren más estudios que enriquezcan la caracterización clínica de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Hematología; hemoglobinopatías; beta-talasemia; transfusión sanguínea; esplenectomía.

Abstract

OBJECTIVE: To characterize the patients with beta-thalassemia treated in a highly complex institution.

MATERIALS AND METHODS: Descriptive observational study, which included patients younger than 17 years with a diagnosis of beta-thalassemia who had a characteristic clinical profile and laboratory findings. A non-probabilistic sampling of consecutive cases was carried out.

RESULTS: Thirty-five medical records were reviewed, 21 were male, whose average age of diagnosis was 6.7 years. The most common clinical finding was anemia in 29/35 and the most common complications were cardiac in 6/35. Regarding treatment, 9/35 were dependent on transfusions, 3/35 required transplantation and 4/35 required splenectomy. The paraclinical studies most used in the diagnosis were hemogram (34/35) and protein electrophoresis (24/35). Out of the 35 patients, 10 had hypochromic macrocytic anemia, 2 normochromic microcytic anemia and one normochromic macrocytic anemia.

¹ MSc, Especialista en Hematología. Investigador Senior Minciencias, Colombia. Docente titular.

² Grupo de Investigación en Medicina Interna, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, sede Central Medellín, Medellín, Colombia.

Recibido: 21 de marzo 2021

Aceptado: 3 de agosto 2021

Correspondencia

Daniela Vergara Yanez
daniela.vergaray@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como: Martínez-Sánchez LM, Carvajal-Alzate M, Roldán-Tabares MD, Vergara-Yanez D. Caracterización de pacientes con beta-talasemia en una institución de alta complejidad, Medellín, Colombia. Med Int Méx 2022; 38 (4): 783-790.

CONCLUSIONS: Beta-thalassemia occurs mainly in early childhood; it is expressed in clinical phenotypes grouped according to the need or not of transfusions; the latter was the most prevalent. Macrocytic hypochromic anemia was the main clinical finding, which was addressed with medical management rather than with invasive therapies. Due to the size of the sample, more studies are required to enrich the clinical characterization of this disease.

KEYWORDS: Hematology; Hemoglobinopathies; Beta-thalassemia; Blood transfusion; Splenectomy.

ANTECEDENTES

La hemoglobina es una proteína de vital importancia que está presente en los eritrocitos y se encarga del transporte de oxígeno que es inspirado por los pulmones hasta los diferentes tejidos periféricos. Estructuralmente está compuesta por dos cadenas alfa y dos cadenas beta, donde cada cadena está ligada a un grupo hemo y este último va unido a una molécula de hierro.¹

Dentro del grupo de trastornos relacionados con alteraciones estructurales, existen las talasemias, que son un conjunto de afecciones que se caracterizan por defectos en la producción de las cadenas globínicas, en donde según el gen afectado se clasifica como alfa o beta-talasemia.² La beta-talasemia se ha relacionado a lo largo de la historia con zonas endémicas de malaria y es producida por un defecto en el cromosoma 11 en el gen β .³ Debido a que existen cientos de mutaciones en este gen, la gravedad de las manifestaciones de esta enfermedad puede variar entre una afección clínicamente asintomática, hasta anemia severa, lo que se mide en términos de la necesidad de trasfusiones y se relaciona con el grado de exceso de cadena de alfa-globina.^{4,5}

Algunos estudios estiman que en todo el mundo hay una prevalencia del 1 al 5% de mutaciones

genéticas talasémicas en la población, que son más frecuentes en países de África subsahariana, región del Mediterráneo y Oriente Medio.⁶ Otros estudios indican que la tasa de natalidad mundial de talasemia clínicamente sintomática es de aproximadamente 0.44 por cada 1000 nacimientos.⁷ Respecto a las cifras en América Latina, se documenta una prevalencia al nacimiento de 0.10/1000.⁸ En Colombia, la epidemiología se encuentra en estudios independientes en ciudades principalmente costeras, debido a su gran población afrodescendiente las talasemias tienen mayor incidencia.⁹

Por lo general, en los pacientes que padecen la enfermedad, ésta se manifiesta con anemia que en casos severos aparece en los primeros 6 meses de vida; por otro lado, los síntomas, como distensión abdominal, hepatoesplenomegalia por hematopoyesis extramedular, irritabilidad, ictericia y crecimiento deficiente pueden ocurrir en la infancia temprana en condiciones de menor gravedad.⁴

En términos clínicos, la beta-talasemia se clasifica en dependiente de transfusión o no dependiente de transfusión según la severidad del fenotipo.⁶ Debido a que en Colombia y específicamente en Medellín no se cuenta con muchos estudios que muestren las características

y la manifestación clínica de la población con beta-talasemia, este trabajo de investigación tuvo como objetivo: caracterizar a los pacientes con beta-talasemia en una institución de alta complejidad en Medellín, Colombia, en el periodo comprendido entre los años 2013 y 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes que cumplían con los siguientes criterios de elegibilidad: pacientes entre 0 y 22 años con diagnóstico de beta-talasemia (que es uno de los trastornos genéticos más prevalentes en el mundo), que tuvieran hallazgos de laboratorio característicos que soportaran dicho diagnóstico; adicionalmente, los que estaban categorizados en los subtipos de beta-talasemia dependiente o no de transfusiones según la gravedad del fenotipo clínico. Se excluyeron los sujetos con malignidades hematológicas adicionales (como leucemia, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, linfoma o trastornos mieloproliferativos) que pudieran propiciar falsos positivos y quienes no recibían tratamiento. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Proceso de recolección de información

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad para obtener la información que permitiera alcanzar los objetivos del estudio. Se utilizó un instrumento que contenía: a) datos sociodemográficos de edad (al momento de la atención y del diagnóstico), sexo, procedencia, régimen de salud y tipo de beta-talasemia diagnosticada; b) características clínicas, como antecedentes personales, antecedentes familiares de beta-talasemia, cuadro clínico antes y después del diagnóstico, complicaciones y tratamiento; c) información de los métodos utilizados al

momento del diagnóstico y otros exámenes de laboratorio que permitieran aportar información con el fin de clasificar el tipo de anemia y otras alteraciones hematológicas que se observaron en esta población.

Análisis estadístico

La información recolectada fue digitada en una base de datos con validación de variables buscando disminuir los posibles sesgos. Se realizó una revisión periódica de los registros que permitiera verificar la calidad de la información obtenida. El análisis se llevó a cabo a través del programa SPSS versión 24; para las variables cualitativas se estimaron frecuencias absolutas y relativas, para las cuantitativas, media con desviación o mediana con rangos intercuartílicos según correspondía.

Consideraciones éticas

Partiendo de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, este proyecto de investigación es un estudio sin riesgo; ya que, dentro de la construcción de su metodología, éste se constituye como una investigación retrospectiva, en la que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables de la población participante. Esta investigación fue avalada por el Comité de ética de la institución en la cual se llevó a cabo.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 35 pacientes, de los que 21 eran de sexo masculino, con edad promedio al momento del diagnóstico de 6.7 años (edad máxima: 21 años), 5 pacientes se diagnosticaron antes del año de edad y 13 no contaban con esa información. Al momento del estudio, la población tenía un promedio de edad de 10.2 años (límites: 2 y 22 años).

Cuadros 1 y 2

Cuadro 1. Características sociodemográficas (n = 35)

Variable	Núm.
Procedencia	
Departamento de Antioquia	26
Otros departamentos	5
SD	4
Régimen de afiliación	
Contributivo	25
Subsidiado	5
Régimen especial	3
ND	2

ND: sin datos.

Respecto al tipo de beta-talasemia diagnosticada, 26/35 pacientes padecían la variedad no dependiente de transfusión y 9/35 la dependiente de transfusión.

La manifestación clínica más frecuente fue la anemia en 29/35 pacientes, seguida de astenia y adinamia que afectaban a 13 pacientes cada una (**Cuadro 3**). La anemia fue macrocítica hipocrómica en 10 casos, microcítica normocrómica en 2 y macrocítica normocrómica en uno.

En relación con las complicaciones, las más frecuentes fueron cardiovasculares (n = 6), seguidas de las pulmonares (n = 4) y hepáticas (n = 2). En

Cuadro 2. Antecedentes: personales y familiares (n = 35)

Antecedentes*	Núm.
Personales	
Enfermedad infecciosa	15
Enfermedad cardiovascular	4
Enfermedad autoinmunitaria	4
Enfermedad metabólica	3
Familiares	
Padres con beta-talasemia	7
Hermanos con beta-talasemia	7
Otros familiares	4

* No son excluyentes.

Cuadro 3. Manifestaciones del cuadro clínico (n = 35)

Hallazgos clínicos	Núm.
Anemia	29
Astenia	13
Adinamia	13
Ictericia	12
Hepatomegalia	6
Disnea	6
Deformidades óseas	1

* No son excluyentes.

cuanto al tratamiento, 9 pacientes requirieron transfusiones, 4 esplenectomía y 3 trasplante.

Los estudios paraclínicos usados para el diagnóstico se muestran en el **Cuadro 4**.

La información del hemoleucograma se tomó del peor episodio que se encontraba reportado en la historia clínica. **Cuadro 5**

Cuadro 4. Estudios paraclínicos usados para el diagnóstico (n = 35)

Estudio paraclínico	Núm.
Hemograma	34
Electroforesis de hemoglobina y pruebas genéticas	24
Estudios de hierro	10
Extendido de sangre periférica	7

* No son excluyentes.

Cuadro 5. Valores de estudios paraclínicos

Paraclínico	Mediana	Rango intercuartil
Hemoglobina (g/dL)	10.2	7.5, 11.4
Hematócrito (%)	32.8	26.8, 36
VCM (fl)	64.8	58, 78
Plaquetas (/mm ³)	288,000	234,000, 392,000
HbA	91.3	64.8, 94.3
HbA2	5	2.9, 5.8
HbF	6,9	4.9, 16.2
Ferritina (ng/mL)	179.8	87.7, 347.7

DISCUSIÓN

En este proyecto de investigación 21 pacientes de 35 eran de sexo masculino, con edad promedio al momento del diagnóstico de 6.7 años. Al hacer una revisión del estudio que realizaron Mustafa y su grupo¹⁰ en las Malvinas, que incluyó 874 individuos diagnosticados con beta-talasemia, se encuentran coincidencias con este estudio respecto al sexo con un 53.4% (466) de hombres y mediana de edad al diagnóstico de 10.5 años. Aunque la edad al diagnóstico es menor en este estudio, es posible que se deba al tamaño de la muestra.

En este mismo estudio realizado por Mustafa y su grupo,¹⁰ el 15.9% de los diagnósticos correspondía a beta-talasemia dependiente de transfusión y el 84.1% no dependiente de transfusión. Lo anterior se acerca a los valores de esta investigación, en la que el 74.2% de los pacientes se diagnosticaron con beta-talasemia no dependiente de transfusión y el 25.7% eran dependientes de transfusión; sin embargo, en ambos estudios la clasificación más frecuente fue la beta-talasemia no dependiente de transfusión.

Respecto a los antecedentes, es de destacar que los familiares son portadores del gen en su mayoría, pero son pocos los que llegan a padecer la enfermedad sintomática, como se observa en el estudio realizado por Lazarte y colaboradores¹¹ en Argentina donde se detectaron 71 portadores, lo que contrasta con esta investigación, que encontró 7 pacientes con antecedentes de padres, 7 con antecedentes de hermanos y 4 con antecedentes de otros familiares con beta-talasemia.

En relación con las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico, en este proyecto la más frecuente fue la anemia seguida de astenia y adinamia; otra característica clínica importante fue la ictericia, pero no la más frecuente, lo que probablemente se deba a que en muchas ocasio-

nes no se encontraron historias clínicas con un registro completo del examen físico o estudios paraclínicos, a diferencia de la investigación realizada por Hong y su grupo,¹² en la que la mayoría de los niños estaban asintomáticos, pero se descubrió accidentalmente que solo 2 niños con beta-talasemia no dependiente de transfusión manifestaron síntomas que llevaron al diagnóstico de anemia, como ictericia u orina roja, lo que concuerda con este estudio, que, como se mencionó, tuvo un porcentaje bajo de pacientes con ictericia por falta de información en la historia clínica.

En el proyecto realizado en Egipto por Hassan y colaboradores¹³ se evaluó el efecto del genotipo en la aparición de complicaciones de la enfermedad en pacientes con beta-talasemia, mediante un estudio transversal con 73 pacientes. Las enfermedades hepáticas fueron una de las complicaciones más importantes, con el porcentaje de pacientes del 56.2% (n = 41); asimismo, las complicaciones cardíacas se encontraron en el 21.9% (n = 6), la insuficiencia cardíaca y las alteraciones del ritmo fueron la principal causa de muerte. En esta investigación las complicaciones cardíacas fueron la principal complicación, seguidas por las pulmonares y hepáticas. Es claro que, en ambos estudios, las complicaciones cardíacas son de las comunes, siendo menos frecuentes en este estudio.

En cuanto al tratamiento recibido por los pacientes con beta-talasemia, se observó que el 25.7% recibió transfusiones, lo que coincide con los estudios previos realizados sobre el tema. Asimismo, una investigación desarrollada por Mettananda y su grupo¹⁴ incluyó todos los pacientes que habían recibido transfusiones y determinó que alrededor del 56% de éstos tuvieron altos requerimientos de transfusiones, con volúmenes superiores a 200 mL/kg/año, pero aclaran que no existe una relación directa con la esplenomegalia en los pacientes.

Otro dato que va de la mano con los resultados de este estudio fue el aportado por la investigación de Lal y colaboradores,¹⁵ que reflejan que solo el 35% de sus pacientes recibieron y son dependientes de transfusiones; estos pacientes con el tiempo requerirán medidas terapéuticas diferentes, ya que las transfusiones no son una solución permanente a la enfermedad, por tanto, una opción terapéutica es la esplenectomía, que fue practicada en el 11.4% de los pacientes de este estudio y esto es reafirmado por un estudio realizado en un hospital de Mumbai,¹⁶ donde los pacientes elegidos para el estudio fueron los que recibían transfusiones de manera regular; el 60% de ellos tenía hiperesplenismo, un 25% altos y constantes requerimientos de transfusiones y un 15% se sometió a una esplenomegalia masiva.

Ese estudio mostró que los pacientes que se sometieron a la esplenectomía redujeron en un 82.5% la necesidad anual de transfusiones y el volumen requerido estaba por debajo de 150 mL/kg/año. En la actualidad este procedimiento no se recomienda de manera estándar para los pacientes con beta-talasemia, pero es una opción en los pacientes que recurren frecuentemente a las transfusiones y con altas cantidades o en los que no responden a éstas. Además, mejoró la calidad de vida, pues las concentraciones de hemoglobina ascienden gradualmente.¹⁶

En relación con otra de las opciones terapéuticas, el 8.5% de los pacientes de este estudio recibieron trasplante de médula ósea, este porcentaje es bajo debido a que este procedimiento es cada vez menos utilizado, como se reporta en el estudio realizado por Ghavamzadeh y su grupo,¹⁷ en el que mencionan que el trasplante de médula ósea genera más rechazo de injertos y representa una de las principales causas de fracaso del trasplante en pacientes con beta-talasemia y es potencialmente mortal; esto es soportado por otros estudios realizados en Francia,¹⁷ donde realizaron trasplantes de células madre de sangre

periférica, redujo el porcentaje de rechazo a un 8.9% de los pacientes; lo mismo sucede al realizar trasplantes a partir de precursores obtenidos de sangre periférica.

En el trabajo realizado en Nicaragua por Pernudy-Ubau y su grupo¹⁸ en pacientes con beta-talasemia, reportaron valores promedio de hemoglobina, hematócrito y VCM de 10.7 g/dL, 36.6% y 64.8 fl, respectivamente, en comparación con los datos reportados en este estudio, en el que la hemoglobina y el hematócrito fueron menores, con valores de 9.61 g/dL y 30.6%, respectivamente; mientras que el VCM fue superior con 71.2 fl. En la bibliografía algunos autores¹⁹ sugieren que un VCM menor de 75 fl y un HCM menor de 25 pg deben estudiarse para confirmar un síndrome talasémico.

De acuerdo con un estudio realizado por Chamchoi y su grupo,²⁰ 10 pacientes con diagnóstico de beta-talasemia y además esplenectomizados mostraron concentraciones más altas de plaquetas en comparación con pacientes sin esplenectomía y con sujetos sanos; esto se explica por la disminución de óxido nítrico disponible como potente inhibidor plaquetario, gracias a la hemoglobina defectuosa que se encuentra libre; así, las plaquetas se unen a la glucoproteína Ib e inducen la activación plaquetaria, lo que genera las complicaciones vasculares y gran cantidad de eventos tromboembólicos.²¹

Por otra parte, una investigación realizada en Jazan, Arabia Saudita, por Khawaji y colaboradores²¹ mostró que el 64% de los pacientes con beta-talasemia tenían recuentos plaquetarios normales y en la población restante se evidenciaron recuentos elevados que variaban entre $378.56 \pm 163,469/\text{mL}$, lo que apoya el hallazgo de este estudio. Otro dato que soporta los datos anteriores es la investigación de AlAgha y su grupo,²² debido a que menciona que la gran mayoría de los pacientes del estudio tenían

concentraciones de plaquetas entre 220 y 500/mL aproximadamente, con un pico de 250,000.

Klaihmon y colaboradores²³ aportaron un concepto de gran interés y resaltan que los pacientes con la hemoglobinopatía muestran concentraciones más altas de plaquetas, como se había demostrado anteriormente, pero cuando se observan los pacientes postrasplantados, se ve un descenso en el recuento plaquetario, lo que puede llevar a estos pacientes al otro extremo y ya no tener hipercoagulación, sino una deficiencia de ésta, por alteración de uno de los componentes clave de la hemostasia primaria.

En este proyecto de investigación se reportó un promedio del 7.9% de HbA2 en la electroforesis, por su parte, Pernudy-Ubau y su grupo¹⁸ reportaron para la totalidad de los pacientes con beta-talasemia un valor de HbA2 mayor del 3.3% en la electroforesis. Los valores de HbA2 que superan el 3.5% son confirmatorios de beta-talasemia, ya que los valores normales están entre el 4 y el 6%.²⁴

En el estudio de Chamchoi y su grupo²⁰ los pacientes con la enfermedad estudiada mostraron valores de ferritina elevados con respecto a los sujetos sanos, con un valor aproximado entre 216 y 339 ng/mL; lo que coincide con los datos encontrados en esta investigación. Pero Khawaji y colaboradores²¹ demostraron que los pacientes con esta hemoglobinopatía pueden mostrar concentraciones altas de ferritina, como lo indican los resultados de esta investigación donde el valor máximo fue de 618.7 ng/d, y esto conlleva a sobrecarga de hierro que es una de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad.

CONCLUSIONES

En la actualidad, cada vez es más frecuente el diagnóstico de beta-talasemia en Latinoamérica, con más disponibilidad de bibliografía; sin

embargo, la mayor parte de la información está encaminada hacia la secuenciación de genes para mejorar el diagnóstico y a tratamientos que precisamente buscan blancos moleculares en los cuales repercutir.

Sin embargo, con este estudio se logró generar nuevos aportes a lo previamente descrito por otros autores, debido a que expone las manifestaciones clínicas más frecuentes en niños, ya que otros estudios mencionan que la gran mayoría son asintomáticos y es la razón de diagnósticos tardíos. Asimismo, son importantes los hallazgos en los estudios paraclínicos que pueden orientar a la enfermedad, como un hemoleucograma hasta herramientas más avanzadas que otorgan un diagnóstico certero.

Lo anterior permite crear un abordaje integral del paciente con esta enfermedad desde un diagnóstico claro hasta definir una conducta de tratamiento que mejor beneficie la salud y la calidad de vida de estos pacientes. Asimismo la baja complejidad de estas pruebas de laboratorio hace posible que el diagnóstico y enfoque clínico sean más accesibles en cualquier parte del mundo.

REFERENCIAS

1. Rosenfeld LG, Bacal NS, Cuder MAM, Silva AGD, Machado ÍE, Pereira CA, et al. Prevalence of hemoglobinopathies in the Brazilian adult population: National Health Survey 2014-2015. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22(Suppl 02 (Suppl 02): E190007.SUPL.2. doi: 10.1590/1980-549720190007.supl.2.
2. Sharma A, Easow M, Puri L. Splenectomy for people with thalassaemia major or intermedia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD010517. doi: 10.1002/14651858.CD010517.pub3.
3. Jalil T, Yousafzai YM, Rashid I, Ahmed S, Ali A, Fatima S, et al. Mutational analysis of beta thalassaemia by multiplex ARMS-PCR In Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2019; 31 (1): 98-103.
4. Martin A, Thompson AA. Thalasseмии. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60 (6): 1383-91. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.08.008.
5. Lazarte S, Leri M, Jiménez C, Haro A, Burgos M, Issé B. Resistencia osmótica eritrocitaria en el diagnóstico de

- anemias hereditarias en Tucumán, Argentina. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012; 46 (4): 645-53.
6. Motta I, Mancarella M, Marcon A, Vicenzi M, Cappellini MD. Management of age-associated medical complications in patients with β -thalassemia. *Expert Rev Hematol* 2019; 12: 1-10. doi: 10.1080/17474086.2020.1686354.
 7. Bollig C, Schell LK, Rücker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD007476. DOI:10.1002/14651858.
 8. Silva JR, Malambo D, Silva DF, Fals E, Fals O, Rey J. Tamizaje de Hemoglobinopatías en una Muestra de la Población Infantil de Cartagena. *Pediatría* 1998; 33 (2): 86-9.
 9. Echeverry SJ, Colmenares CC, Yepes ZX, Martínez O, Isaza MA. Hemoglobinopathy detection through an institutional neonatal screening program in Colombia. *J Bras Patol Med Lab* 2016; 52 (5): 299-306. DOI: 10.5935 1676 2444.20160050.
 10. Mustafa I, Firdous N, Shebl FM, Shi Z, Saeed M, Zahir Z, Zayed H. Genetic epidemiology of beta-thalassemia in the Maldives: 23 years of a beta-thalassemia screening program. *Gene* 2020; 741: 144544. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144544.
 11. Lazarte SS, Mónaco ME, Haro AC, Jiménez CL, Ledesma Achem ME, Issé BA. Molecular characterization and phenotypical study of β -thalassemia in Tucumán, Argentina. *Hemoglobin* 2014; 38 (6): 394-401. DOI: 10.3109/03630269.2014.968784.
 12. Hong CR, Kang HJ, Lee JW, Kim H, Kim NH, Park KD, Park JD, Seong MW, Park SS, Shin HY, Ahn HS. Clinical characteristics of pediatric thalassemia in Korea: a single institute experience. *J Korean Med Sci* 2013; 28 (11): 1645-9. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.11.1645.
 13. Hassan T, Zakaria M, Fathy M, Arafa M, El Gebaly S, Emam A, Abdel Wahab A, Shehab M, Salah H, Malek M, El Gerby K. Association between genotype and disease complications in Egyptian patients with beta thalassemia: A Cross-sectional study. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 17730. DOI: 10.1038/s41598-018-36175-9.
 14. Mettananda S, Pathiraja H, Peiris R, Wickramaratne N, Bandara D, de Silva U, et al. Blood transfusion therapy for β -thalassemia major and hemoglobin E β -thalassemia: Adequacy, trends, and determinants in Sri Lanka. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (5): e27643. doi: 10.1002/pbc.27643.
 15. Lal A, Wong TE, Andrews J, Balasa VV, Chung JH, Forester CM, et al. Transfusion practices and complications in thalassemia. *Transfusion* 2018; 58 (12): 2826-2835. doi: 10.1111/trf.14875.
 16. Merchant RH, Shah AR, Ahmad J, Karnik A, Rai N. Post splenectomy outcome in β -thalassemia. *Indian J Pediatr* 2015; 82 (12): 1097-100. doi: 10.1007/s12098-015-1792-5.
 17. Ghavamzadeh A, Kasaeian A, Rostami T, Kiumarsi A. Comparable outcomes of allogeneic peripheral blood versus bone marrow hematopoietic stem cell transplantation in major thalassemia: A multivariate long-term cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25 (2): 307-312. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.026.
 18. Pernudy-Ubau A, Campos-Gómez V, Rojas-Vanegas L, Ramírez M, Mejía-Baltodano G, Rodríguez-Romero W. Identificación de β -talasemia en anemias microcíticas hipocrómicas refractarias al tratamiento con hierro en Nicaragua. *Acta Méd Costarric* 2018; 60 (4): 162-66.
 19. Nillakupt K, Nathalang O, Arnutti P, Jindadamrongwech S, Boonsiri T, Panichkul S et al. Prevalence and hematological parameters of thalassemia in Tha Kradarn Subdistrict Chachoengsao Province, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2012; 95: 124-32.
 20. Chamchoi A, Srihirun S, Paiboonsukwong K, Sriwantana T, Kongkaew P, Fucharoen S, et al. Hemoglobin-bound platelets correlate with the increased platelet activity in hemoglobin E/ β -thalassemia. *Int J Lab Hematol* 2020; 42 (5): 518-525. doi: 10.1111/ijlh.13260.
 21. Khawaji MM, Hazzazi AA, Ageeli MH, Mawkili YH, Darbashi AH, Abo Kathiyah AMA, et al. Clinical and hematological features among β -thalassemia major patients in Jazan region: A hospital-based study. *J Family Med Prim Care* 2020; 9 (1): 412-417. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1007_19.
 22. AlAgha AS, Faris H, Hammo BH, Al-Zoubi AM. Identifying β -thalassemia carriers using a data mining approach: The case of the Gaza Strip, Palestine. *Artif Intell Med* 2018; 88: 70-83. doi: 10.1016/j.artmed.2018.04.009.
 23. Klaihmon P, Lertthammakiat S, Anurathapan U, Pakakasama S, Sirachainan N, Hongeng S, et al. Activated platelets and leukocyte activations in young patients with β -thalassemia/HbE following bone marrow transplantation. *Thromb Res*. 2018; 169: 8-14. doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.007.
 24. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Anemias microcíticas hipocrómicas: guía de diagnóstico diferencial. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115: 83-90.