

Talasemia falciforme beta cero y síndrome torácico agudo en paciente pediátrico: Reporte de caso

Sickle beta zero thalassemia and acute chest syndrome in pediatric: Case report

Talassemia falciforme beta zero e síndrome torácica aguda em paciente pediátrico: Relato de caso

Recibido: 27/05/2024 | Revisado: 31/05/2024 | Aceptado: 01/06/2024 | Publicado: 03/06/2024

Diego Fernando López Muñoz
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6156-1619>
Unidad Central del Valle, Colombia
E-mail: dflopez@uceva.edu.co

Juan Esteban Grisales Domínguez
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0880-5455>
Unidad Central del Valle, Colombia
E-mail: juan.grisales04@uceva.edu.co

Nicolás Delgado Garcés
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0918-9771>
Unidad Central del Valle, Colombia
E-mail: nicolas.delgado01@uceva.edu.co

Valeria Llanos Posso
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3831-2227>
Unidad Central del Valle, Colombia
E-mail: Valeria.llanos01@uceva.edu.co

Camilo Arellano Genoy
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6308-1055>
Universidad Católica de Manizales, Colombia
E-mail: camilo.arellano@ucm.edu.co

Olga Patricia Ortiz Corrales
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7071-1424>
Unidad Central del Valle, Colombia
E-mail: oportiz@uceva.edu.co

Resumen

El objetivo de este artículo es reportar el caso de un paciente masculino de 5 años de edad diagnosticado con Talasemia Falciforme Beta Cero. Enfermedad hereditaria que afecta la hemoglobina de los glóbulos rojos, causando la formación de hemoglobina S (drepanocítica) y talasemia. La presencia de "cero" indica la ausencia de hemoglobina normal en la sangre. Esta condición conduce a la deformación de los glóbulos rojos en forma de hoz, dificultando su circulación en vasos sanguíneos, generando complicaciones, entre ellas, el síndrome torácico agudo. Es posible reconocer esta enfermedad poco frecuente por su presentación clínica y con la ayuda del laboratorio. En el paciente se estableció diagnóstico con base en los hallazgos clínicos como las imágenes diagnósticas, hemograma, extendido de sangre periférica y electroforesis de hemoglobina y posterior evaluación por parte del especialista en hematología pediátrica. La genética clínica es cada vez más relevante en la medicina actual, y es fundamental que los profesionales de atención primaria (AP) se familiaricen con sus conceptos. La correcta identificación de estos pacientes asegura un adecuado consejo genético y la implementación de controles clínicos regulares. Esto permite una intervención preventiva temprana y el abordaje de problemas de salud antes de que se desarrollen completamente.

Palabras clave: Rasgo drepanocítico; Hemoglobina S; Talasemia Beta; Síndrome torácico agudo; Heterocigoto.

Abstract

The objective of this article is to report the case of a 5-year-old male patient diagnosed with Sickle Beta Zero Thalassemia. An inherited disease that affects the hemoglobin of red blood cells, causing the formation of hemoglobin S (sickle cell) and thalassemia. The presence of "zero" indicates the absence of normal hemoglobin in the blood. This condition leads to the sickle-shaped deformation of red blood cells, making their circulation in blood vessels difficult, generating complications, including acute chest syndrome. It is possible to recognize this rare disease by its clinical presentation and with the help of the laboratory. A diagnosis was established in the patient based on clinical findings such as diagnostic images, complete blood count, peripheral blood smear and hemoglobin electrophoresis and subsequent evaluation by the pediatric hematology specialist. Clinical genetics is increasingly relevant in today's medicine, and it is essential that primary care (PC) professionals become familiar with its concepts. The correct

identification of these patients ensures adequate genetic counseling and the implementation of regular clinical controls. This allows for early preventive intervention and addressing health problems before they fully develop.

Keywords: Sickle cell trait; Hemoglobin S; Beta Thalassemia; Acute chest syndrome; Heterozygous.

Resumo

O objetivo deste artigo é relatar o caso de um paciente do sexo masculino, de 5 anos de idade, com diagnóstico de Beta Zero Talassemia Falciforme. Doença hereditária que afeta a hemoglobina dos glóbulos vermelhos, causando a formação de hemoglobina S (falciforme) e talassemia. A presença de “zero” indica ausência de hemoglobina normal no sangue. Essa condição leva à deformação em forma de foice das hemácias, dificultando sua circulação nos vasos sanguíneos, gerando complicações, entre elas a síndrome torácica aguda. É possível reconhecer esta doença rara pela sua apresentação clínica e com a ajuda do laboratório. O diagnóstico foi estabelecido no paciente com base em achados clínicos como imagens diagnósticas, hemograma completo, esfregaço de sangue periférico e eletroforese de hemoglobina e posterior avaliação pelo especialista em hematologia pediátrica. A genética clínica é cada vez mais relevante na medicina atual, sendo fundamental que os profissionais da atenção primária (AB) se familiarizem com seus conceitos. A correta identificação destes pacientes garante um aconselhamento genético adequado e a implementação de controles clínicos regulares. Isto permite uma intervenção preventiva precoce e a resolução de problemas de saúde antes que se desenvolvam completamente.

Palavras-chave: Traço falciforme; Hemoglobina S; Beta Talassemia; Síndrome torácica aguda; Heterozigoto.

1. Introdução

El Síndrome Torácico Agudo (STA) es una complicación grave y potencialmente mortal de las hemoglobinopatías, como la drepanocitosis y la beta-talasemia. Este síndrome se caracteriza por crisis vasooclusivas, que pueden manifestarse como dolor torácico agudo, dificultad respiratoria y hallazgos radiológicos consistentes con infiltrados pulmonares. Es crucial comprender la relación entre el STA y las hemoglobinopatías, ya que esta complicación puede ser una causa común de consulta u hospitalización en pacientes pediátricos con estas condiciones genéticas.

Para entender el porqué de las manifestaciones clínicas, se debe conocer la normalidad de la molécula de hemoglobina, la cual en su forma habitual está compuesta por cuatro subunidades: dos cadenas alfa y dos cadenas beta. Estas subunidades se combinan para formar la estructura tetramérica de la hemoglobina, que es responsable del transporte de oxígeno en la sangre. Cada subunidad contiene un grupo hemo, que se une al oxígeno, y sitios de unión para dióxido de carbono y otros gases. En condiciones normales mayores de un año de edad, aproximadamente el 95% de la hemoglobina es hemoglobina A (a₂ b₂), con menos de 3,5% de hemoglobina A₂ (a₂ d₂) y menos de 1% de hemoglobina fetal (a₂ g₂).

La coexistencia de la drepanocitosis y la beta-talasemia, son alteraciones cualitativas y cuantitativas en la molécula de hemoglobina. Este rasgo genético se denomina beta talasemia cero drepanocítica y representa un desafío clínico significativo por la complejidad de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en ambas condiciones los cuales se determinan por las afecciones genéticas en los cromosomas 16 y 11.

Su prevalencia está estimada en un 5% de la población, eventualmente podrían ser portadores de este gen mutante, que es heredado de alguno o ambos progenitores, lo que ha generado cerca de 300.000 niños con alguna hemoglobinopatía como la drepanocitosis o la talasemia, siendo la anemia falciforme la de mayor número de casos. A pesar de su importancia clínica, las hemoglobinopatías a menudo están subdiagnosticadas. Esto puede atribuirse a varios factores, incluida la falta de conocimiento sobre estas enfermedades, la variabilidad en la presentación clínica de sus síntomas y la necesidad de pruebas específicas para un diagnóstico adecuado.

La beta-talasemia, es una hemoglobinopatía que se caracteriza por mutaciones que pueden afectar cualquier paso de la vía de expresión de los genes de globina, se manifiesta con hipocromía y microcitosis debido a la menor cantidad de tetrámeros de hemoglobina. Dicha afección se puede identificar con una electroforesis de hemoglobina (HEF) en acetato de celulosa o PH alcalino. En la distribución de las bandas de la electroforesis se observa una distribución anómala de la hemoglobina, dado que la HBA1 disminuye y la HBA2 en conjunto con la HB Fetal aumentan de cantidad, esto se determinan por el gen Hemoglobina

Subunidad Beta (HBB) en el cromosoma 11p15.4. Esta técnica es ampliamente utilizada en la práctica clínica debido a su simplicidad, rapidez y sensibilidad.

La drepanocitosis, causada por la presencia de hemoglobina S (HbS) debido a una mutación en el sexto codón del gen de la beta globina da como resultado la sustitución del ácido glutámico por valina (GAG > VAL), la posición de esta anomalía es en la localización 16p13.3, el cual se identifica como gen para la subunidad alfa 2 de la hemoglobina y se caracteriza por la polimerización reversible de la HbS y la formación de drepanocitos. A su vez, se puede encontrar una coexistencia con hemoglobina C, la cual está determinada por un intercambio de ácido glutámico por Lisina y se conoce como rasgo SC, el cual se relaciona con la temática a tratar.

El propósito del reporte de caso es describir las características clínicas, fisiopatológicas y terapéuticas de la coexistencia de beta-talasemia y drepanocitosis en paciente pediátrico.

2. Metodología

El presente reporte de caso se va a desarrollar como un estudio observacional y transversal. Por lo cual se hará el análisis de la historia clínica proporcionada por los familiares del paciente previo consentimiento informado y con la aprobación del comité de ética. A partir de allí se empezará a hacer la búsqueda de información guiada en bases de datos tales como Pubmed y Scopus. Con la siguiente ecuación de búsqueda "beta"[All Fields] AND Zero [All Fields] AND Sickle[All Fields] AND ("cells"[MeSH Terms] OR "cells"[All Fields] OR "cell"[All Fields]) AND ("thalassaemia"[All Fields] OR "thalassemia"[MeSH Terms] OR "thalassemia"[All Fields]) AND ("acute chest syndrome"[MeSH Terms] OR ("acute"[All Fields] AND "chest"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "acute chest syndrome"[All Fields]), se efectuó la búsqueda. La finalidad del rastreo bibliográfico es adquirir conocimientos y ayudar en la toma de decisiones, integrando la información esencial en una perspectiva unitaria y de conjunto.

El enfoque de este estudio se apoya en principios sólidos de investigación científica, con apego a las directrices establecidas por distintos expertos del ámbito. A continuación, se presentan algunos autores y sus contribuciones metodológicas relevantes: Pereira, A. S., and others (2018). "Metodologia da pesquisa científica. " Santa María/RS: Editor. UAB/NTE/UFSM. El contenido de este texto establece los cimientos necesarios para llevar a cabo investigación científica, desde la generación y prueba de hipótesis hasta el procesamiento y estudio de información recopilada. Su enfoque radica en los principios esenciales de la metodología de investigación, los cuales pueden ser aplicados a distintas disciplinas científicas. Estrela, C. (2018). "Metodologia científica: Editora Artes Médicas é um importante editor na área da ciência, ensino e pesquisa. En su guía completa, Estrela destaca la importancia de la metodología en las investigaciones académicas y científicas, proporcionando información detallada sobre los métodos científicos. Este libro es especialmente práctico si deseas comprender cómo planificar y realizar investigaciones de manera ordenada y rigurosa. Yin, R. K. (2015). "El estudio del caso. " Porto Alegre: Book lover. Yin es famoso por su meticuloso y estructurado enfoque de los estudios de caso. El trabajo realizado brinda un enfoque teórico y práctico para llevar a cabo investigaciones de caso, lo cual resulta especialmente beneficioso cuando se requiere analizar detalladamente individuos o eventos específicos, como en el informe actual.

3. Caso Clínico

Masculino 5 años, ingresa al servicio de urgencias acompañado de familiar quien manifiesta dificultad respiratoria y congestión nasal. Posterior al ingreso, en la valoración del triage se detalla tirajes intercostales, taquipnea, tirajes claviculares y alzas térmicas no cuantificadas al momento de la consulta. Niega otros síntomas concomitantes. El paciente presenta antecedentes personales de asma y síndrome anémico a estudio. Ha completado el esquema de vacunación del Programa

Ampliado de Inmunizaciones (PAI) y no refiere datos farmacológicos, hospitalizaciones, intervenciones quirúrgicas ni alergias conocidas.

Ingresa al servicio de urgencias en donde se le realiza un examen físico pertinente, el cual reporta signos vitales: Frecuencia cardíaca 146 lpm, frecuencia respiratoria 40 rpm, saturación 98% sin oxígeno, presión arterial 90/46 y temperatura axilar 36.9 °C. En la exploración física del tórax presentó sibilancias en ambos campos pulmonares con dolor a la palpación. Posterior al ingreso, el paciente se deja en observación con diagnóstico de infección aguda no especificada de las vías respiratorias inferiores, y manejo con tapón venoso, oxígeno por cánula nasal 1 L/min, metilprednisolona 30 mg/IV, Omeprazol 15 mg/IV y Salbutamol 5 puff cada 15 minutos por una hora, después cada 20 minutos por una hora y por último cada 30 minutos por una hora.

A su vez, se ordenan paraclínicos: Hemograma en el cual se halló una anemia microcítica hipocrómica (Figura 1), extendido de sangre periférica (Figuras 2 y 3) y radiografía de tórax, la cual se observó aumento de la opacidad pulmonar, engrosamiento de los tabiques interlobulares, sin presencia de fracturas costales, ángulos costofrénicos libres, ángulos cardiofrénicos libres, ausencia de cardiomegalia y presencia de oclusión vascular, infiltrados intersticiales, no consolidaciones.

Ante la sospecha de un síndrome anémico de características microcíticas e hipocrómicas de etiología desconocida y los resultados radiológicos sugestivos de patrón vasooclusivo en tórax; se recomienda interconsulta con hematología pediátrica, el cuál por conducta médica ante los hallazgos previos, se solicita electroforesis de hemoglobina en medio alcalino para realizar diagnóstico presuntivo de hemoglobinopatía.

Posterior a la revisión de los exámenes, se consideró pertinente hospitalizar al paciente debido a un cuadro de síndrome bronquial obstructivo y una posible crisis drepanocítica.

Para el análisis de la electroforesis realizada (Figura 4) se evidenció una hemoglobinopatía mixta, que comprende un rasgo talasémico y un rasgo drepanocítico, las cuales permiten confirmar el diagnóstico inicial y por ende se desarrolló un plan terapéutico enfocado a intervenir el síndrome anémico y el síndrome torácico agudo. Lo cual incluyó continuar con el salbutamol, metilprednisolona, ceftriaxona, omeprazol y terapia respiratoria, así como tratamiento con folatos.

Ante la intervención terapéutica, se observó una mejoría clínica en el paciente con disminución de síntomas respiratorios y tolerancia a la vía oral, no se requirió soporte ventilatorio.

Se determinó el alta hospitalaria del paciente en virtud de su mejoría clínica, la óptima función respiratoria observada, la ausencia de hallazgos anormales en el examen físico y los resultados negativos de los hemocultivos. Se dispuso, la programación de consultas ambulatorias con especialistas en neumología pediátrica para una evaluación posterior a una semana del alta. Se proporcionaron a los cuidadores una capacitación para promover el bienestar del paciente y garantizar la correcta identificación de signos y síntomas de alarma con el propósito de reconocer posibles recurrencias y buscar atención de urgencia en caso necesario. Además, se prescribió consulta con el especialista en hematología pediátrica para manejo y soporte.

4. Resultados y Discusión

Se presenta un paciente pediátrico con hemoglobinopatía mixta (talasemia falciforme beta cero), una variante poco común de la enfermedad de células falciformes, que presenta asociado una presentación clínica con un síndrome torácico agudo (STA) como complicación. Es importante destacar que el STA es una complicación grave y potencialmente mortal en pacientes con talasemia falciforme. El cual se caracteriza por la aparición de fiebre, dolor torácico y nuevos infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, y constituye la segunda causa de ingreso hospitalario en pacientes con talasemia falciforme.

El diagnóstico de este cuadro clínico fue abordado como un síndrome anémico de origen desconocido, con crisis vasooclusivas a nivel pulmonar.

Si bien se podría pensar en una posible infección respiratoria debido a la neutrofilia o una crisis asmática, los hemocultivos fueron negativos y es importante tener en cuenta que la enfermedad cursa con 3 fases, las cuales son, la fase estacionaria (1 a 4 años), la fase de expresividad aguda (a partir de los 4 años), la fase de expresividad crónica (a partir de la adolescencia). Actualmente el paciente está cursando la segunda fase que se caracteriza por crisis vasooclusivas y la crisis drepanocítica severas y secundario a ello los cuadros de hipoxia.

La obstrucción de arterias y venas a nivel pulmonar debido al rasgo falciforme, provocando una disminución de flujo de oxígeno y generando dificultad respiratoria por el bloqueo al flujo sanguíneo. Adicionalmente a ello, se presenta otra condición genética hematológica relacionada con beta talasemia que fue un hallazgo incidental en la electroforesis, por lo cual el manejo del paciente está enfocado a los antecedentes hematológicos mencionados y su relación con el STA.

El manejo hematológico para dicha hemoglobinopatía sugiere transfusiones de sangre en casos severos, uso de hidroxiurea, agentes estimulantes de la eritropoyesis, antibióticos profilácticos y la adecuada vacunación por la susceptibilidad a cuadros infecciosos. La identificación de la hemoglobinopatía respalda la necesidad de un enfoque interdisciplinario en los equipos de salud para su intervención y manejo terapéutico oportuno.

Algo necesario en el manejo para este paciente es el uso de la hidroxiurea sustentado en el síndrome torácico agudo y la suplementación con ácido fólico como medida de soporte para evitar crisis por la condición clínica.

En el manejo de las hemoglobinopatías, la prevención y el diagnóstico prenatal emergen como estrategias fundamentales para abordar esta enfermedad genética. La prevención se enfoca en el asesoramiento genético de los portadores heterocigotos, permitiendo identificar a la mayoría a través de un examen hemograma, un frotis de sangre periférica y la sideremia, junto con la realización de una electroforesis convencional de hemoglobina.

En este contexto, el diagnóstico prenatal se erige como un pilar esencial en la detección temprana de hemoglobinopatías, posibilitando una intervención oportuna y precisa. La identificación de portadores heterocigotos y la realización de pruebas específicas son pasos cruciales en la estrategia de manejo de estas enfermedades hereditarias. Asimismo, para futuras intervenciones asistenciales se podría investigar sobre la síntesis de cadenas globínicas a partir de muestras de sangre fetal obtenidas mediante fetoscopia, esto representa una técnica avanzada que contribuye significativamente a la confirmación diagnóstica.

Es esencial destacar la importancia del consejo genético familiar en estas patologías debido a su naturaleza hereditaria. Este proceso busca mitigar el factor genético inherente y proporcionar a los padres una comprensión integral y una gestión adecuada del riesgo, ofreciendo información detallada sobre pruebas genéticas, procedimientos prenatales y estrategias reproductivas.

4.1 Ilustraciones: tablas y figuras

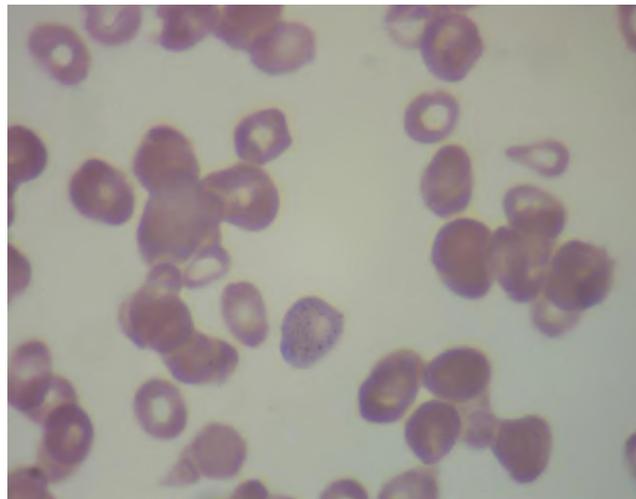
Tabla 1 – Hemograma: reporta anemia microcítica e hipocrómica.

EXAMEN		RESULTADO	UNIDAD	VALOR DE REFERENCIA
Recuento de glóbulos blancos	Alto	3.11	x1000	5-10
Recuento de glóbulo rojos	Normal	4.25	x 1000000	4-5
Linfocitos (%)	Normal	22.1	%	17-49
Linfocitos (#)	Normal	2.9	x1000	0.9-4.9
Monocitos (%)	Normal	7.8	%	3-12

Monocitos (#)	Normal	1.02	x1000	0.2-1.2
Neutrófilos (%)	Alto	68.2	%	55-70
Neutrófilos (#)	Normal	8.95	x1000	2.8-7
Eosinófilos (%)	Normal	1.4	%	0-5
Eosinófilos (#)	Normal	0.18	x1000	0-0.5
Basófilos (%)	Normal	0.3	%	0-2
Basófilos (#)	Normal	0.04	x1000	0-0.2
VCM	Bajo	62	fL	80-137
MCH	Bajo	21.9	pg	27-32
MCHC	Alto	35	g/dl	31-34
MPV	Normal	9.1	fL	6-10
RDW CV	Alto	17.1	%	11.5-15
Hematocrito	Bajo	26.5	%	36-45
Hemoglobina	Bajo	9.3	g/dl	12-15
Recuento de plaquetas	Normal	214	x1000	150-450

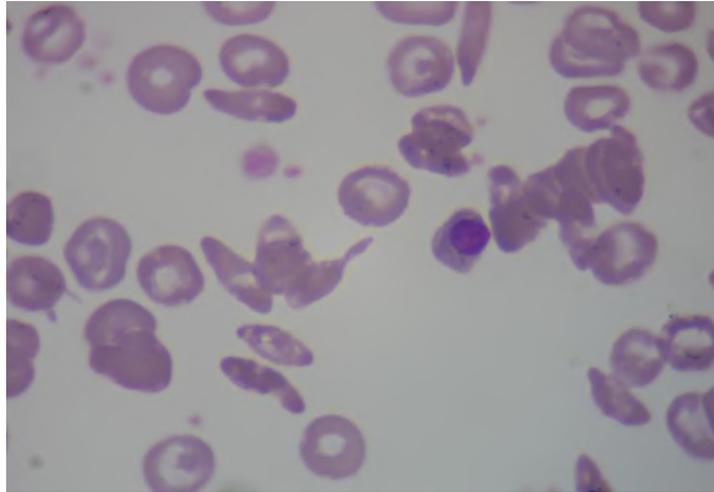
Fuente: Autores.

Figura 2 - Microfotografía esp presencia de microcitos y punteado basófilo, el cual se observa en anemias con un elevado recambio de eritrocitos como las hemoglobinopatías. Coloración de wright objetivo 100XC.



Fuente: Autores.

Figura 3 - Microfotografía esp presencia de células alargadas con una punta en cada extremo de forma curvada compuesta por polímeros defectuoso de hemoglobina. Coloración de wright objetivo 100XC.



Fuente: Autores.

Figura 4 - Resultados de electroforesis de hemoglobina en medio alcalino.

ELECTROFORESIS ALCALINA DE HEMOGLOBINA

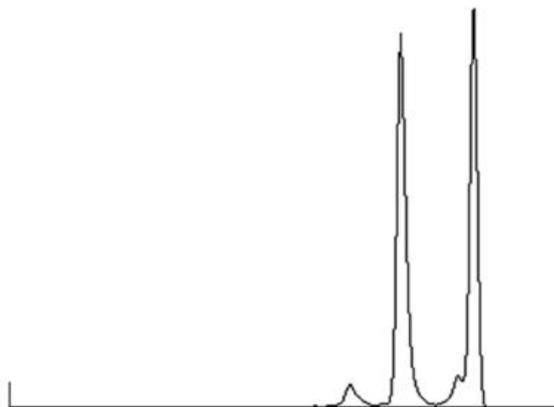
Método: Electroforesis

Hb Fetal :	3.6	%	0.1 a 2.0
Hb S :	49.4	%	
Hb A2 :	4.1	%	0.1 a 4.0
Hb C :	42.9	%	

Observaciones :

Presencia de banda de hemoglobina S/C. La A2 aumentada sugiere estar asociada a una beta talasemia heterocigota.

Gráfica :



Fuente: Autores.

5. Conclusion

Los hallazgos clínicos y los resultados de los parámetros hematológicos, permitieron establecer el diagnóstico de Talasemia Falciforme Beta Cero. El diagnóstico prenatal temprano y el asesoramiento genético son fundamentales para mitigar el riesgo ya que ayuda a la detección precoz de estas alteraciones, no previene las enfermedades futuras; pero sí ayuda a prevenirlas, evitando que los pacientes se enfrenten a la enfermedad en su fase más avanzada.

La identificación de portadores heterocigotos y la realización de pruebas específicas, son pasos cruciales en la estrategia de manejo integral de estas enfermedades hereditarias. El diagnóstico y el manejo oportuno de la Talasemia Falciforme Beta Cero y el STA en pacientes pediátricos requieren un enfoque multidisciplinario y el abordaje clínico e interdisciplinario adecuado.

Es crucial reconocer la importancia de esta patología, a pesar de su baja frecuencia en nuestro medio y establecer un diagnóstico adecuado mediante el uso de criterios clínicos y métodos accesibles de laboratorio. La implementación de estrategias de prevención y diagnóstico prenatal pueden contribuir a disminuir la incidencia y las complicaciones asociadas a esta enfermedad en población pediátrica.

Referencias

- Alghamdi, F. A., Al-Kasim, F., Alshhada, F., Ghareeb, E., Azmet, F. R., Almudaibigh, A., & Alluqmani, R. (2024). *Risk factors for acute chest syndrome among children with sickle cell anemia hospitalized for vaso-occlusive crises*. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48527-1>
- Bender, M. A., Carlberg, K., Adam, M. P., Feldman, J., & Mirzaa, G. M. (2003, 15 de septiembre, actualizado 2023, 28 de diciembre). *Sickle cell disease*. En M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, et al. (Eds.), *GeneReviews [Internet]*. University of Washington, Seattle.
- Brandow, A. M., & Liem, R. I. (2022). *Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease*. *Journal of Hematology & Oncology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01237-z>
- Cela, E., Beléndez, C., & Galarón, P. (2009). *Interpretación de la electroforesis de hemoglobina*. *Anales de Pediatría Continuada*, 7(3), 152–155. [https://doi.org/10.1016/s1696-2818\(09\)71119-9](https://doi.org/10.1016/s1696-2818(09)71119-9)
- Dunlop, R., & Bennett, K. C. (2014). *Pain management for sickle cell disease in children and adults*. *The Cochrane Library*, 2019(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003350.pub3>
- González-Pérez, C., Gómez-Carpintero García, A., & Cervera Bravo, Á. (2022). *Influencia de la hidroxürea en la gravedad de los episodios de síndrome torácico agudo en pacientes con drepanocitosis*. *Anales de Pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*, 97(1), 63–65. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.08.006>
- Jameson, J. L., Loscalzo, J., Kasper, D. L., Longo, D. L., Fauci, A. S., & Hauser, S. L. (2022). *Harrison principios de medicina interna (21a ed.)*. McGraw Hill.
- Kirkham, J. K., Estep, J. H., Weiss, M. J., & Rashkin, S. R. (2023). *Genetic variation and sickle cell disease severity: A systematic review and meta-analysis*. *JAMA Network Open*, 6(10), e2337484. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.37484>
- NCBI. (s/f). *HBA2 hemoglobin subunit alpha 2 [Homo sapiens (human)]* - Gene. Recuperado el 26 de mayo de 2024, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3040>
- NCBI. (s/f). *HBB hemoglobin subunit beta [Homo sapiens (human)]* - Gene. Recuperado el 26 de mayo de 2024, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3043>
- Nicklaus Children's Hospital. (s/f). *Beta 0 talasemia drepanocítica*. Recuperado el 26 de mayo de 2024, de <https://www.nicklauschildrens.org/condiciones/beta-0-talasemia-drepanocitica>
- Panyasai, S., Fucharoen, G., & Fucharoen, S. (2015). *Known and new hemoglobin A2 variants in Thailand and implication for β -thalassemia screening*. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 438, 226–230. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.09.003>
- Rezende, P. V., Santos, M. V., Campos, G. F., Vieira, L. L. M., Souza, M. B., Belisário, A. R., & Viana, M. B. (2018). *Clinical and hematological profile in a newborn cohort with hemoglobin SC*. *Jornal de Pediatria*, 94(6), 666–672. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.09.010>
- Sans-Sabrafen, J. (2006). *Hematología clínica (5a ed.)*. Elsevier.
- Secretaría de la Organización Mundial de la Salud. (s/f). *Talasemia y otras hemoglobinopatías*. Recuperado el 26 de mayo de 2024, de https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB118/B118_5-sp.pdf
- TBH Creative. (s/f). *Acute chest syndrome*. Recuperado el 26 de mayo de 2024, de <https://www.ihtc.org/acute-chest-syndrome>
- Vacca, V. M., Jr, & Blank, L. (2017). *Drepanocitosis: situación actual y perspectivas*. *Nursing*, 34(6), 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.nursi.2017.11.010>
- Valiente, M. R. (s/f). *Síndrome torácico agudo en niño con drepanocitosis*. *Revista Electrónica de Portalesmedicos.com*. Recuperado el 26 de mayo de 2024, de <https://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/2224/1/Sindrome-toracico-agudo-en-nino-con-drepanocitosis.html>
- Wahed, A., Quesada, A., & Dasgupta, A. (2020). *Hemoglobinopathies and thalassemias*. En *Hematology and Coagulation*. Elsevier.
- Ware, R. E., de Montalembert, M., Tshilolo, L., & Abboud, M. R. (2017). *Sickle cell disease*. *Lancet*, 390(10091), 311–323. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30193](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30193)