

Hallazgo incidental de beta talasemia en paciente gestante de alto riesgo obstétrico

Incidental finding of beta thalassemia in a patient with high obstetric risk

Achado incidental de talassemia beta em paciente grávida de alto risco obstétrico

Recibido: 05/06/2023 | Revisado: 11/07/2023 | Aceptado: 30/07/2023 | Publicado: 02/08/2023

Diego Fernando Lopez Muñoz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6156-1619>
Unidad Central del Valle del Cauca, Colômbia
E-mail: dflopez@uceva.edu.co

Daniela Andrea Agudelo Valencia

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9107-5756>
Unidad Central del Valle del Cauca, Colômbia
E-mail: daniela.agudelo2@uceva.edu.c

Oscar Eduardo Cruz Becerra

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3069-0900>
Unidad Central del Valle del Cauca, Colômbia
E-mail: oscar.cruz02@uceva.edu.co

Sergio Ramirez Muñoz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7793-7104>
Unidad Central del Valle del Cauca, Colômbia
E-mail: sergio.ramirez02@uceva.edu.co

Manuela Sanchez Escobar

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8456-9854>
Unidad Central del Valle del Cauca, Colômbia
E-mail: manuela.sanchez01@uceva.edu.co

Thana Manuela Trivino Montoya

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3177-0074>
Unidad Central del Valle del Cauca, Colômbia
E-mail: hana.trivino01@uceva.edu.co

Maria Alejandra Cifuentes Muñoz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3027-3897>
Universidad Libre Seccional Cali, Colômbia
E-mail: alejandra0622@hotmail.com

Resumen

La talasemia es un conjunto de anomalías genéticas que resultan en la inadecuada síntesis de hemoglobina, cuya clínica varía desde la sintomatología hasta la muerte fetal. Se realizó un estudio sobre un hallazgo de betatalasemia en una mujer embarazada, con el objetivo de destacar los aspectos clínicos, diagnóstico, tratamiento y calidad de vida de la paciente. Se recolectaron datos de la historia clínica de la paciente y se utilizó el NCBI como fuente de referencia. La paciente presenta una anemia con valores bajos de hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM y CHCM. Los niveles de hierro sérico total y porcentaje de saturación están notablemente disminuidos. Además, la electroforesis capilar de alta resolución muestra un patrón anormal con bandas sugestivas de beta talasemia. En ecografía de control de crecimiento fetal a las 32 semanas se detecta alteración en el perfil de crecimiento fetal, con estudio Doppler feto placentario alterado. Se diagnostica Restricción del crecimiento intrauterino estadio 1 y se decide finalizar la gestación a las 37 semanas. El resultado neonatal es un recién nacido con bajo peso al nacer. El manejo de estas pacientes requiere un enfoque multidisciplinario que incluya un monitoreo riguroso, una atención prenatal personalizada y una planificación cuidadosa del parto.

Palabras clave: Anemia; Beta Talasemia; Hemoglobina; Electroforesis de las proteínas sanguíneas; Embarazo.

Abstract

Thalassemia is a set of genetic anomalies produced by an inadequate hemoglobin synthesis, the illness rank goes from symptomatology to fetal death. This case was studied and its main target includes to highlight clinical aspects, diagnosis treatment and patient's quality of life. Data was gathered from patient's medical record and the NCBI served as reference source. The patients presents anemia with hemoglobin deficiency, hematocrit, VCM, HCM, and CHCM. The total serum iron levels and saturation percentage are markedly diminished. Besides the high resolution capillary electrophoresis indicates an abnormal pattern with suggestive bands of beta thalassemia. In the week 32, a fetal growth control ultrasound detected a profile disturbance with a Doppler study abnormal placental fetus. The diagnosis indicates intrauterine growth restriction phase 1 and the gestation has to be ended in the week 37. The neonatal result is and under

weight new born. These kind of patients require a multidisciplinary approach that includes an exhaustive monitoring, a personalized prenatal care and careful child birth planification.

Keywords: Anemia; Beta thalassemia; Hemoglobin; Blood proteins electrophoresis, Pregnancy.

Resumo

A talassemia é um grupo de anomalias genéticas, caracterizadas pela síntese inadequada de hemoglobina, cujos sintomas podem variar desde a sintomatologia até o desencadeamento da morte fetal. Foi realizado um estudo sobre a descoberta da beta talassemia em uma gestante, com o objetivo de evidenciar os aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e qualidade do padrão de vida da paciente. Os dados foram coletados do histórico médico do paciente e o NBCI foi utilizado como fonte de referência. O paciente apresenta anemia com valores baixos de hemoglobina, hematócrito, VCM, CMH e CHCM. Tanto os níveis séricos totais de ferro quanto a saturação percentual estão acentuadamente diminuídos. Além disso, a eletroforese capilar de alta resolução mostra um padrão anormal com faixas sugestivas de beta talassemia. A ultrassonografia de controle do crescimento fetal realizada às 32 semanas de gestação revela alteração no perfil de crescimento fetal. O estudo Doppler indica alterações placentárias do feto. Restrição de crescimento intrauterino: foi diagnosticado estágio 1 e foi determinado levar a gravidez a termo às 37 semanas de gestação. Resultado: Neonato com baixo peso ao nascer. O tratamento desses pacientes requer uma abordagem multidisciplinar que inclui monitoramento rigoroso, atendimento pré-natal personalizado e planejamento rigoroso do parto.

Palavras-chave: Anemia; Beta Talassemia; Hemoglobina; Electrofóresis das proteínas sanguíneas; Gravidez.

1. Introdução

La talasemia es un conjunto de anomalías genéticas que resultan en la inadecuada síntesis de hemoglobina, cuya clínica varía desde la sintomatología hasta la muerte fetal (Hokland et al., 2023). Es la más común de las patologías monogénicas en todo el mundo; consta de dos tipos los cuales suelen ser los más representativos, alfa y beta talasemia que difieren en su presentación clínica, epidemiología y alteración genética (Leung & Lao, 2012).

Esta división se da dependiendo de la cadena de hemoglobina cuya síntesis globulina está afectada por microdeleciones de los genes que la controlan, de esta forma, la alfa-talasemia afecta la síntesis de las cadenas alfa y la beta-talasemia la síntesis de las cadenas beta. Lo que provoca anemia, hipoxia y hemólisis de eritrocitos relacionadas con el desequilibrio en la síntesis de cadenas de globina (Kumar et al., 2021).

Alrededor de todo el mundo 56.000 de concepciones resultan en talasemia. Entre ellos, 30.000 se ven afectados por β -talasemia, 3.500 sucumben perinatalmente debido al síndrome de hidropesía fetal o α -talasemia. Se estima que cada año, nueve millones de portadoras de talasemia quedan en embarazo y aproximadamente el 14,7% de estos embarazos corren riesgo de talasemia mayor (Abu-Shaheen et al., 2020).

Se estima que el 1,5% de la población mundial es portadora un alelo de β -talasemia y el 5% de la población porta un alelo de α -talasemia. Más del 90% de los pacientes viven en zonas tropicales, desde el África subsahariana hasta el Mediterráneo, incluyendo Oriente Medio, el subcontinente indio y el sur de Asia oriental. La α -talasemia se extendida por sudeste asiático, mientras que la β -talasemia se encuentra en zonas tropicales (Kattamis et al., 2022).

La talasemia tiene una alta prevalencia en las regiones endémicas de malaria. La protección parcial de los heterocigotos contra la malaria, con la consiguiente selección natural, fue responsable del aumento y mantenimiento de los genes de la talasemia. Se han propuesto varios mecanismos para reducir la supervivencia del parásito y se ha sugerido la vía del estrés oxidativo como un probable mecanismo protector. No obstante, los pacientes con talasemia grave son más sensibles al paludismo (Alli et al., 2021). Actualmente, el fenómeno migratorio ha influido en la distribución de la enfermedad hallándose en países no endémicos de malaria, como Estados Unidos, Canadá y Australia y/o en países que no reportaban casos de talasemia (Kattamis et al., 2020).

La presencia de la talasemia suelen pasar desapercibida y sus rasgos genéticos ser silenciosos, de no ser por la realización de un cribado prenatal en mujeres gestantes en quien se sospeche o se tenga diagnosticada la presencia de esta patología el cual resulta imprescindible practicar teniendo en cuenta el riesgo a desarrollar problemas gracias a la presencia de esta tanto para la

madre como para el feto tales como anemia, sobrecarga de hierro, disfunción cardiaca, tromboembolismo, trastornos óseos y endocrinos por solo mencionar algunos (Abid & Najim, 2023; Anuruksuwan et al., 2024). Es por eso que resulta imprescindible hacer un diagnóstico prenatal acompañado de un seguimiento estrecho para así, optimizar la gestación y poderla llevar a término sin mayores dificultades (Lao, 2017). En Colombia, la resolución 3280 dicta que la profilaxis y tratamiento de la anemia son necesarias para intervenir el riesgo de hemorragias. No obstante, a pesar de los estudios realizados en Colombia y la identificación de poblaciones en riesgo, no existe un lineamiento específico para el abordaje de esta patología durante la gestación.

Se realiza el estudio y reporte del caso con el objetivo de destacar los aspectos clínicos, diagnóstico, tratamiento y calidad de vida de la paciente, porque se considera que es una situación de gran interés en la salud pública, debido a que es una enfermedad subdiagnosticada y está presente en una mujer en estado de gestación, lo cual hace que se enciendan las alarmas para tomar las conductas médicas más adecuadas, con el fin de atenuar la gravedad de las afecciones que puede sufrir el feto, ya que la anemia de rasgo talasémico es un trastorno hereditario; y de esta manera proporcionar una información detallada de esta condición, destacando los aspectos clínicos, diagnóstico, tratamiento y calidad de vida de la paciente.

2. Metodología

Este reporte de caso se realizó como un estudio observacional y transversal consistente en recolección de datos por historia clínica de la paciente, previo consentimiento informado y aprobación del comité de ética. Se efectuó la búsqueda con la siguiente ecuación "anemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH Terms]) AND ("beta-thalassemia"[All Fields] OR "beta-thalassemia"[MeSH Terms]) AND ("hemoglobin"[All Fields] OR "hemoglobin"[MeSH Terms]) AND ("pregnancy"[All Fields] OR "pregnancy"[MeSH Terms]) AND ("blood protein electrophoresis"[All Fields] OR "blood protein electrophoresis"[MeSH Terms]). Además se usó el National Center for Biotechnology Information "NCBI" como fuente de referencia y consulta para entender la patología presentada. El propósito de esta búsqueda bibliográfica es obtener conocimientos y facilitar la toma de decisiones, combinando la información clave en una visión unificada y coherente.

Este estudio se basa en principios sólidos de investigación científica, adhiriéndose a las directrices establecidas por diversos expertos en el campo. A continuación, se enumeran algunos autores y sus importantes contribuciones metodológicas: Prodanov y Freitas (2013). "Metodologia do trabalho científico: Métodos e Técnicas da Pesquisa e do Trabalho Acadêmico". El contenido de este texto detalla de manera exhaustiva diversos métodos y técnicas de investigación científica y trabajo académico, proporcionando una guía práctica y accesible para investigadores y académicos (Almeida, 2021). "Metodologia do trabalho científico". En este, el autor presenta un enfoque detallado sobre los diferentes métodos de investigación, incluyendo cómo formular preguntas de investigación, diseñar estudios, recolectar y analizar datos (Merchán-Haman & Tauil, 2021). "Proposta de classificação dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos descritivos". Aquí, los autores presentan una clasificación detallada y estructurada de los distintos tipos de estudios epidemiológicos descriptivos. Esta clasificación proporciona un marco claro y organizado para entender y diferenciar entre las diversas metodologías utilizadas en la epidemiología descriptiva, facilitando a los investigadores la elección del tipo de estudio más adecuado para sus objetivos específicos.

El estudio proporciona una perspectiva teórica y práctica para realizar investigaciones de caso, lo cual es especialmente útil para un análisis detallado de individuos o eventos específicos, tal como se requiere en el presente informe.

3. Presentación del Caso

Paciente femenina de raza indígena de 35 años de edad G1 P0 quien ingresa a control prenatal cursando gestación de 9.2 semanas por ecografía 13/10/2023 que informa 9 semanas por CRL 25 mm acorde a FUM, embarazo no planeado pero aceptado, de captación temprana mal tolerado por síndrome anémico moderado de volúmenes bajos.

Antecedentes personales, patológicos: niega antecedentes personales a destacar Ginecológico G0P0V0 -FUM del 08/08/2023 no confiable- anticoncepción previa método hormonal inyectable mensual. Niega realización de citología. Menarca a los 15 años y sexarca: 23 años Inmunológicos O Rh + . Toxicológicos: tabaquista inactiva - Antecedentes Familiares: ninguno a destacar .

Examen físico de encuentra: Talla: 1.52 m, Peso: 42.80 kg, IMC: 18.52 kg/m², FC: 90 lpm, FR: 23 rpm, Temperatura: 36, TA: 128/84. Paciente sin alteraciones al examen físico.

Dentro de los paraclínicos que se solicitan como parte del control prenatal se encuentran:

1. Un hemograma que reporta hemoglobina baja con un valor de 7.5 g/dL, un hematocrito disminuido con un valor de 25.7%, un VCM bajo de 60.8 fL, una HCM disminuida de 17.8 pg, una CHCM baja de 29.2 g/dL y un ADE CV aumentado con un valor de 21.2%, todo esto para un diagnóstico de anemia normocítica normocrómica ¿? según laboratorio. Serie blanca normal en número y tamaño. Plaquetas normales con un leve aumento del volumen plaquetario medio de 11.0 fL y una concentración PLT grande ligeramente aumentada de 99 x10³/mm³ (Tabla 1).

Tabla 1 – Hemograma.

Prueba	Resultado
HEMOGRAMA	
RECUENTO DE LEUCOCITOS	6.9
% NEUTROFILOS	74.5
% LINFOCITOS	20.6
% MONOCITOS	4.3
% EOSINOFILOS	0.5
% BASOFILOS	0.0
CELULAS INMADURAS IMG	0.1
NUMERO DE NEUTROFILOS	5.16
NUMERO LINFOCITOS	1.43
NUMERO MONOCITOS	0.3
NUMERO EOSINOFILOS	0.03
NUMERO BASOFILOS	0.00
# Celulas Inmaduras (IMG)	0.01
Recuento de Eritrocitos	4.22
Hemoglobina	7.5
Hematocrito	25.7
Volumen Corpuscular Medio	60.8
Concentración HB Corpuscular Media	29.2
Ancho Distribución Eritrocitaria	21.2
Recuento de Plaquetas	265
Volumen Plaquetario Medio	11.0
Ancho de Distribución Plaquetas	15.4
Concentración PLT Grande (P-LCC)	99
% Concentración PLT Grande (PL-CR)	37.5
Plaquetocrito	0.293
% Normoblastos (NRBC)	0.00
Total Normoblastos (#NRBC)	0.00

Interpretación: El hemograma muestra una anemia normocítica normocrómica con valores bajos de hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM y CHCM. La serie blanca y las plaquetas están dentro de los valores normales, con un leve aumento en el volumen plaquetario medio y la concentración de plaquetas.
 Fuente: Autoría Propia.

2. hierro normal de 300 ug/dL, una ferritina normal de 17.39 ng/mL y una capacidad total de fijación de hierro normal de 319 ug/dL (Tabla 2).

Tabla 2 - Perfil de hierro.

ESTUDIO	RESULTADO
Ferritina	17.39 ng/mL
SATURACION DE LA TRANSFERRINA	
Hierro Sérico Total	19.0 ug/dl
TIBC	319 ug/dL
% de Saturación	5.96 %
Capacidad no Saturada de Fijacion del Hierro (UIBC)	300 ug/dL

Se destaca un hierro sérico total notablemente disminuido con un valor de 19.0 ug/dL y porcentaje de saturación bajo de 5.96%. Fuente: Autoría Propia.

3. Una electroforesis capilar de hemoglobinas en la cual se aprecian resultados anormales, dando una Hb A ligeramente disminuida con un valor de 89.5, Hb F aumentada con un valor de 5.2 y una Hb A2 aumentada con un valor de 5.3 (Tabla 3).

Tabla 3 - Electroforesis capilar de alta resolución.

Fracciones	%
Hb A	89.5
Hb F or Hb variant	5.2
Hb A2	5.3

Patrón anormal, se observan bandas sugestivas de beta talasemia (incremento HbA2).
Fuente: Autoría Propia.

Recibe manejo con 150 mg de Carboximaltosa férrica, dosis única, valorada por el servicio de Hematología, quien indica ácido fólico 5 mg día y profilaxis para Síndrome de Preeclampsia Eclampsia con ácido acetil salicílico 150 mg día desde las 12 hasta las 36 semanas.

Cuenta con ecografía de tamizaje genético a las 13.6 semanas, sin marcadores ecográficos sugestivos de aneuploidías, ecografía de detalle anatómico a las 22 semanas con biometría fetal acorde a edad gestacional, sin alteraciones morfoestructurales sugestivas de cromosomopatías.

En ecografía de control de crecimiento fetal a las 32 semanas, se evidencia alteración en el perfil de crecimiento fetal, encontrando un perímetro abdominal en percentil 5 y un peso fetal estimado en percentil 3 con un estudio Doppler feto placentario alterado dado por incremento en el IP(índice de pulsatilidad) de las arteria uterinas en percentil mayor al 99 , se realiza diagnóstico de Restricción del crecimiento intrauterino estadio 1, se define finalización de la gestación a las 37 semanas mediante inducción farmacológica de trabajo de parto , resultado neonatal, recién nacido sexo masculino con APGAR 9 al primer minuto y 10 a los 5 minutos de vida, peso al nacer 2430 g , bajo peso al nacer.

4. Discusión

Las anemias causadas por talasemias leves o incluso moderadas pueden pasar desapercibidos por años siendo detectadas incidentalmente. A pesar de que su hallazgo es inusual, los casos de hemoglobinopatías se encuentran en la población ya que existen múltiples razas y el mestizaje (Aixalá, 2017).

La paciente tiene mayor susceptibilidad a tener el rasgo debido a su ascendencia indígena, recordando que debido al mestizaje y a la mezcla de múltiples culturas en nuestro país, hay más probabilidad que estos eventos ocurran debido a que estos

pueden llevar la condición de ser portadores, los cuales sin saberlo pasarían sus genes a su descendencia favoreciendo los polimorfismos y la aparición de rasgos talasémicos (Wu et al., 2024).

Al inicio de la anamnesis y los estudios realizados por el personal médico, se estableció un diagnóstico erróneo (anemia ferropénica), posiblemente se consideró lo anterior debido a que la talasemia es una enfermedad subdiagnosticada, la cual casi no es pensada ni tomada en cuenta, no obstante, le realizaron a la paciente dos exámenes paraclínicos (electroforesis de hemoglobina en medio alcalino y el estudio ferrocínético del hierro) que fueron fundamentales para la conducción hacia el diagnóstico de rasgo talasémico.

Es primordial realizar un diagnóstico oportuno a esta hemoglobinopatía, sobre todo en las mujeres en estado de gestación, debido a que tienen mayores factores de riesgo para diabetes mellitus, preeclampsia, parto pretérmino (Vlachodimitropoulou et al., 2024), oligohidramnios y ruptura prematura de membranas (Amooee et al., 2011; Mohammed & Muhammed, 2023; Ruangvutilert et al., 2023).

Los embarazos en mujeres portadoras se consideran embarazos normales, pero el asesoramiento genético es importante, particularmente para determinar si existe riesgo de talasemia grave en el feto, como es el caso si el padre también es portador. Debido a un mayor riesgo de restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer (Vlachodimitropoulou et al., 2024), a estas mujeres se les debe ofrecer una exploración cada cuatro semanas hasta las 24 semanas, cada semana hasta las 36 semanas y cada semana hasta el parto (Carrara et al., 2023). Las mujeres embarazadas con talasemia transfusional tienen el mismo riesgo de anemia por deficiencia de hierro que otras mujeres embarazadas, por lo que deben recibir suplementos de hierro para los niveles bajos de hierro, de la misma manera que las mujeres embarazadas. Generalmente, todas las mujeres embarazadas siguen el régimen transfusional sin mayores cambios (Farmakis et al., 2022; Luk'yanenko et al., 2017).

Dar a conocer esta condición poco común y presentada en una gestante, es de gran interés para los usuarios del área de la salud, ya que se puede aumentar la conciencia sobre este rasgo y sus complicaciones en una mujer en estado de gravidez, promover la detección temprana en las embarazadas y en su parejas, brindar asesoramiento genético con pruebas prenatales adecuadas para identificar todo tipo de riesgo para el producto de la gestación, instruir de cierto modo a otros profesionales de la salud sobre el manejo clínico de esta, abarcando el monitoreo y cuidado detallado durante el periodo de gestación, el manejo de probables complicaciones y la organización con especialista de hematología y obstetricia (Shah et al., 2024). A su vez, la propagación del caso puede ofrecer apoyo emocional a otras mujeres en gestación con rasgo talasémico y a sus familias.

En Colombia, no existe un lineamiento, recomendación o guía estructurada para el manejo de mujeres gestantes con talasemia. Por lo general son tratadas de la misma manera que las anemias ferropénicas que, si bien dan resultados favorecedores, sin embargo, si se tienen en cuenta los factores de riesgo de la población y estudios previos alertando sobre la situación rasgos talasémicos, esta debería ser tomada en cuenta para futuras políticas de salud pública.

5. Conclusión

Este reporte de caso subraya la complejidad y los desafíos clínicos que enfrentan las mujeres embarazadas con talasemia. El manejo óptimo de estas pacientes requiere una cuidadosa coordinación entre distintos profesionales para garantizar un resultado favorable tanto para la madre como para el feto. Es crucial un enfoque multidisciplinario que incluya un monitoreo riguroso, una atención prenatal personalizada y una planificación cuidadosa del parto. Además, este caso destaca la importancia de la educación y el apoyo continuo para las pacientes con talasemia durante el embarazo, con el fin de minimizar las complicaciones y optimizar los resultados obstétricos y neonatales.

Referencias

- Abid, S. J., & Najim, I. J. (2023). The prevalence of undiagnosed thalassemia minor among primigravida pregnant women before 20 weeks of gestation. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 14(3). https://journals.lww.com/japtr/fulltext/2023/14030/the_prevalence_of_undiagnosed_thalassemia_minor.20.aspx
- Abu-Shaheen, A., Heena, H., Nofal, A., Abdelmoety, D. A., Almatary, A., Alsheef, M., & AlFayyad, I. (2020). Epidemiology of Thalassemia in Gulf Cooperation Council Countries: A Systematic Review. *BioMed Research International*, 2020, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2020/1509501>
- Aixalá, M. T. F. (2017). Anemia microcítica-hipocrómica: anemia ferropénica versus b talasemia menor. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 51(3), 291-305. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53553013004>
- Alli, N. A., Patel, H. M., Pool, J., Goga, Y., & Krause, A. (2021). Thalassaemia (part 1). *South African Medical Journal*, 111(6), 529-534. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2021.v111i6.15724>
- Amooee, S., Samsami, A., Jahanbakhsh, J., & Karimi, M. (2011). The pregnancy outcome in patients with minor β -thalassemia. En *Iranian Journal of Reproductive Medicine* (Vol. 9, Número 1).
- Anuruksuwan, P., Sirilert, S., Luewan, S., & Tongsong, T. (2024). Impacts of β -thalassemia/hemoglobin E disease on pregnancy outcomes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, n/a(n/a). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ijgo.15360>
- Carrara, J., Habibi, A., Benachi, A., & Cheminet, G. (2023). Sick cell disease and pregnancy. *La Presse Médicale*, 52(4), 104203. <https://doi.org/10.1016/J.LPM.2023.104203>
- Farmakis, D., Porter, J., Taher, A., Domenica Cappellini, M., Angastiniotis, M., Eleftheriou, A., & Taskforce*, for the 2021 T. I. F. G. (2022). 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *HemaSphere*, 6(8). https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/08000/2021_thalassaemia_international_federation.6.aspx
- Hokland, P., Daar, S., Khair, W., Sheth, S., Taher, A. T., Torti, L., Hantaweept, C., & Rund, D. (2023). Thalassaemia—A global view. *British Journal of Haematology*, 201(2), 199-214. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bjh.18671>
- Kattamis, A., Forni, G. L., Aydinok, Y., & Viprakasit, V. (2020). Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *European Journal of Haematology*, 105(6), 692-703. <https://doi.org/10.1111/ejh.13512>
- Kattamis, A., Kwiatkowski, J. L., & Aydinok, Y. (2022). Thalassaemia. *The Lancet*, 399(10343), 2310-2324. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00536-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00536-0)
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2021). *Robbins Y Cotran. Patología Estructural Y Funcional* (10.^a ed.). Elsevier Health Sciences.
- Lao, T. T. (2017). Obstetric care for women with thalassemia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 39, 89-100. <https://doi.org/10.1016/J.BPOBGYN.2016.09.002>
- Leung, T. Y., & Lao, T. T. (2012). Thalassaemia in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 26(1), 37-51. <https://doi.org/10.1016/J.BPOBGYN.2011.10.009>
- Luk'yanenko, V., Droogh, M., Ulrik, & Overgaard, M. (2017). *Talassaemier og graviditet*. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/talassaemier-og-graviditet>
- Mohammed, E. A., & Muhammed, N. A. (2023). Effect of Maternal Beta-Thalassemia Minor on Obstetrical and Neonatal Outcomes in Kirkuk Province, Iraq. *Al-Anbar Medical Journal*, 19(2), 135-140. <https://doi.org/10.33091/amj.2023.140349.1155>
- Ruangvutilert, P., Phatihattakorn, C., Yaiyiam, C., & Panchalee, T. (2023). Pregnancy outcomes among women affected with thalassemia traits. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 307(2), 431-438. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06519-y>
- Shah, F. T., Nicolle, S., Garg, M., Pancham, S., Lieberman, G., Anthony, K., & Mensah, A. K. (2024). Guideline for the Management of Conception and Pregnancy in Thalassaemia Syndromes: A British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology*, n/a(n/a). <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bjh.19362>
- Vlachodimitropoulou, E., Mogharbel, H., Kuo, K. H. M., Hwang, M., Ward, R., Shehata, N., & Malinowski, A. K. (2024). Pregnancy outcomes and iron status in β -thalassemia major and intermedia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Advances*, 8(3), 746-757. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011636>
- Wu, L.-S., Luo, X., Tan, M., Zhang, L.-J., Luo, H.-F., Huang, G., Huang, P., Chen, J., & Chen, Y. (2024). Prevalence of thalassemia-carrier couples and fertility risk assessment. *International Journal of Hematology*, 119(4), 374-382. <https://doi.org/10.1007/s12185-024-03722-2>