

Nota de clase

Relaciones de biomarcadores en anemia hemolítica.

Biomarker relationships in hemolytic anemia.

Mauricio Berbesi-Zaccagnini^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Mauricio Berbesi Zaccagnini

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0005-5532-1770>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

E-mail: mauricio.berbesi@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RESUMEN

La anemia hemolítica comprende un conjunto de trastornos caracterizados por la destrucción prematura de los glóbulos rojos, entre los cuales destacan la β -talasemia y la anemia de células falciformes por su elevada carga clínica y sus complicaciones sistémicas. Esto motivó el presente trabajo, cuyo objetivo fue identificar biomarcadores relevantes en estas patologías y evaluar su utilidad clínica en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento. Para ello, se realizó una revisión narrativa basada en literatura científica actual, enfocada en el análisis de biomarcadores inflamatorios, como las citocinas (IL-6, TNF- α , IL-10, entre otras), y en las alteraciones del perfil lipídico sérico (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos). Se encontró que en la β -talasemia existe un perfil lipídico consistentemente alterado, caracterizado por la disminución del colesterol total, LDL y HDL, junto con un aumento de los triglicéridos, lo que refleja procesos como la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis crónica. Asimismo, se observó un incremento de citocinas proinflamatorias, indicativo de una activación inmune sostenida. Por otro lado, en la anemia de células falciformes, especialmente durante el síndrome torácico agudo, se identificó una respuesta inflamatoria exacerbada, con elevación de IL-12, interferón gamma e IL-10, lo que sugiere su utilidad como predictores clínicos de eventos graves. En conjunto, estos hallazgos respaldan el uso de biomarcadores como herramientas diagnósticas y pronósticas, que permiten una atención más personalizada, una intervención temprana y un manejo clínico más eficaz de los pacientes con anemias hemolíticas.

Palabras clave: Biomarcadores, anemia hemolítica, betatalasemia, perfil lipídico sérico.

ABSTRACT

Hemolytic anemia comprises a group of disorders characterized by the premature destruction of red blood cells, among which β -thalassemia and sickle cell anemia stand out due to their high clinical burden and systemic complications. This motivated the present work, whose objective was to identify relevant biomarkers in these conditions and to evaluate their clinical usefulness in diagnosis, prognosis, and follow-up. To this end, a narrative review based on current scientific literature was conducted, focusing on the analysis of inflammatory biomarkers such as cytokines (IL-6, TNF- α , IL-10, among others) and alterations in the serum lipid profile (total cholesterol, LDL, HDL, and triglycerides). It was found that in β -thalassemia there is a consistently altered lipid profile, characterized by decreased total cholesterol, LDL, and HDL, along with increased triglycerides, reflecting processes such as ineffective erythropoiesis and chronic hemolysis. In addition, an increase in proinflammatory cytokines was observed, indicating sustained immune activation. On the other hand, in sickle cell anemia, especially during acute chest syndrome, an exacerbated inflammatory response was identified, with elevated IL-12, interferon gamma, and IL-10, suggesting their usefulness as clinical predictors of severe events. Overall, these findings support the use of biomarkers as diagnostic and prognostic tools that allow for more personalized care, earlier intervention, and more effective clinical management of patients with hemolytic anemias.

Key words: Biomarker, hemolytic anemia, beta thalassemia, serum lipid profile.

RECIBIDO: 20 de abril de 2025.

ACEPTADO: 08 de septiembre de 2025.

Berbesi-Zaccagnini M. Relaciones de biomarcadores en anemia hemolítica. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(4):129-134.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías son enfermedades de origen genético en las cuales ocurre alguna anomalía estructural, como sería la anemia drepanocítica, o alguna modificación en la síntesis de esta molécula, como en el caso de la anemia ferropénica.¹ Por su parte, la anemia hemolítica es un trastorno multicausal que puede ser de origen hereditario o adquirido y, además, contiene en sí misma un numeroso grupo de condiciones eritrocitarias patológicas que se pueden clasificar según su mecanismo causal, morfología o alteraciones en sus componentes.²

La anemia es una enfermedad que afecta a 1.620 millones de personas a nivel mundial, considerándose como un problema de interés en salud pública, por lo que se plantea la meta de reducirla en 50% para el 2025, especialmente en niños y mujeres en edad reproductiva; a nivel global, se tiene información de que el 30% de mujeres y el 40% de niños menores de 5 años presentan esta condición.^{3,4}

En el contexto latinoamericano se encontró que los niños indígenas de Brasil presentan un mayor riesgo de desarrollar esta patología, debido a su ambiente socioeconómico.⁵ Asimismo, en países en desarrollo como Colombia, se puede asociar esta enfermedad con una mala nutrición derivada de la pobreza, en el cual el 43% de colombianos en regiones rurales se consideran inseguros alimentariamente, disminuyendo su posibilidad de adquirir alimentos ricos en hierro.⁶

Por otra parte, los biomarcadores son sumamente importantes y fundamentales en el desarrollo de enfermedades, pues gracias a productos biológicos o dispositivos médicos se puede esclarecer una idea más profunda sobre un diagnóstico diferencial y una guía respecto al tratamiento a seguir. Idealmente, se busca que estos marcadores moleculares tengan alta especificidad para la patología a evaluar, que sean económicos, que sean igual o más eficientes que los métodos convencionales en la clínica y que, por supuesto, sean fáciles de medir.^{7,8} En este caso, se hablará sobre biomarcadores como las citoquinas (FNT- α , IL-6 e IL-10) y alteraciones del perfil lipídico.^{9,10}

FISIOPATOLOGÍA

La eritropoyetina (EPO) es la hormona que principalmente regula la producción de los glóbulos rojos; en el feto, la EPO se obtiene por el sistema monocito/macrófago del hígado, mientras que postnatalmente se produce en las células peritubulares del riñón. Luego de que la EPO estimule su producción, los hematíes se originan en la médula ósea, pasan al torrente sanguíneo y el 1% de estas células se eliminan en circulación cada día; el desequilibrio que se da entre la disminución de la producción o el aumento de la lisis de los eritrocitos conduce a la anemia.^{11,12} Sin embargo,

esta afección no se considera un diagnóstico, sino una forma clínica de una condición subyacente; por tanto, su fisiopatología depende de su causa principal.¹³

Siguiendo con lo anterior, una de las principales anemias hemolíticas es la β -talasemia, trastorno caracterizado por la síntesis parcial o totalmente inhibida de la subunidad beta de la hemoglobina, y cuenta con dos presentaciones significativas: mayor e intermedia.¹⁴ La β -talasemia mayor se presenta entre los 6 y 24 primeros meses de vida y, debido a la anemia severa, requiere transfusiones regulares de glóbulos rojos, mientras que la intermedia tiene una edad de presentación variable y, al presentar una anemia más leve, no requiere la transfusión de eritrocitos desde la primera infancia.^{15,16}

Por su parte, la anemia crónica por células falciformes frecuentemente es causada por una enfermedad subyacente grave, en la cual debe evaluarse si se debe a una disminución de la producción de glóbulos rojos o al aumento de la pérdida por degradación o sangrado, haciendo un recuento de los reticulocitos.¹⁷ Esta condición cuenta con una fisiopatología que tiene como base la isquemia e infarto del órgano final posteriores a la hemólisis.¹⁸ Además, la anemia falciforme puede causar crisis neurológicas gracias a una remodelación de las arterias cerebrales grandes y medianas con hipertrofia medial íntima, estrechamiento del lumen y aumento en la tortuosidad.¹⁹

Seguidamente, las transfusiones tienen como objetivo fisiológico la reincorporación del oxígeno a los tejidos cuando la demanda de este elemento sobrepasa la capacidad o cantidad que se tiene.²⁰ Sin embargo, pueden presentarse reacciones adversas que terminan en la generación de una insuficiencia de eritrocitos en consecuencia a una incompatibilidad del grupo ABO o por antígenos no ABO, como anticuerpos irregulares.²¹ También pueden presentarse reacciones no inmunomediadas que tienen como resultado la destrucción de glóbulos rojos por daños mecánicos, térmicos, químicos u osmóticos; sea cual sea el motivo del daño o pérdida de glóbulos rojos, termina desencadenando una anemia hemolítica.²²

CLÍNICA

La clínica de las anemias, al igual que su fisiopatología, depende de la causa principal y la gravedad del déficit de hematíes; sin embargo, sus síntomas suelen incluir letargo, tolerancia reducida al ejercicio (cerca del síncope), debilidad, cansancio, piernas inquietas, dolor en el pecho, entre otros.¹³

Como se mencionó anteriormente, la β -talasemia se divide en dos tipos: mayor e intermedia; en ese orden de ideas, los infantes afectados con la mayor se vuelven pálidos, ictericos o con coloración marrón de la piel, pueden llegar a tener problemas de alimentación, diarrea, irritabilidad, hepatoesplenomegalia,

episodios recurrentes de fiebre, musculatura deficiente, desarrollo de masas por hematopoyesis extramedular y expansión de la médula ósea.^{23,24} En cuanto a los pacientes que desarrollan β -talasemia intermedia, el cuadro clínico es heterogéneo, pero pueden compartir manifestaciones con los de la presentación mayor, tales como palidez, ictericia, coleditiasis, hepatoesplenomegalia, cambios esqueléticos de moderados a graves, úlceras en las piernas, masas extramedulares, osteopenia, osteoporosis, además de complicaciones trombóticas por el estado de hipercoagulabilidad debido a la composición anormal de la membrana lipídica de los glóbulos rojos.²⁵

Anteriormente, las personas que viven con la enfermedad de células falciformes padecían morbilidades recurrentes o podían tener muertes prematuras, pero actualmente su esperanza de vida está por encima de los cuarenta años.²⁶ Sin embargo, aunque el pronóstico ha mejorado, siguen presentando cuadros clínicos graves, como episodios de dolor agudo de por vida, crisis vasooclusivas, complicaciones respiratorias, insuficiencia orgánica, riesgo de accidentes cerebrovasculares y estrés.^{27,28}

Asimismo, las reacciones hemolíticas por transfusión van desde gravedad menor hasta llegar a ser potencialmente mortales; estas reacciones pueden ser agudas, hemolíticas retardadas, anafilácticas o sépticas y, a pesar de que son difíciles de diagnosticar por la baja especificidad de sus síntomas, normalmente incluyen escalofríos, urticaria, picazón, dificultad respiratoria, fiebre alta, hipotensión y hemoglobinuria.^{29,30}

BIOMARCADORES

Los biomarcadores son herramientas fundamentales en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de condiciones como la anemia, ya que permiten evaluar de manera objetiva alteraciones fisiopatológicas específicas; ayudan a identificar la gravedad del trastorno, monitorear el tratamiento y detectar complicaciones tempranas, facilitando así una atención más precisa y personalizada.³¹

Los pacientes con β -talasemia presentan alteraciones consistentes en su perfil lipídico sérico, lo cual sugiere que este puede ser útil como un biomarcador indirecto de la enfermedad. Específicamente, se ha encontrado una disminución significativa de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como una elevación variable de triglicéridos; estas alteraciones reflejan procesos fisiopatológicos clave de la β -talasemia, como la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis crónica, que dirigen a una mayor utilización del colesterol para la formación de membranas celulares en eritrocitos inmaduros.³²

Por tanto, el perfil lipídico no solo refleja complicaciones metabólicas secundarias a la enfermedad, sino que también puede emplearse como una herramienta accesible y no invasiva para

monitorear la gravedad clínica, el riesgo de eventos cardiovasculares y posiblemente la respuesta al tratamiento en pacientes con β -talasemia.³³

Además del perfil lipídico sérico, se ha analizado el perfil de citoquinas en pacientes con β -talasemia mayor, resaltando el valor de estas moléculas como biomarcadores de actividad patológica e inflamatoria en esta enfermedad. En este contexto, los niveles séricos de diversas citoquinas proinflamatorias (como IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- γ) se encuentran significativamente elevados, reflejando un desbalance inmunológico persistente; estos marcadores no solo evidencian la activación del sistema inmune innato, sino que también pueden asociarse con complicaciones clínicas como daño hepático, endocrinopatías y disfunción inmune.³⁴ De modo que su monitoreo podría contribuir tanto al seguimiento del estado inflamatorio como a la evaluación del riesgo de complicaciones, ofreciendo una herramienta potencial en el manejo clínico personalizado de pacientes con β -talasemia mayor.³⁴

En cuanto a la anemia falciforme, mayormente en el síndrome torácico agudo, se produce un daño tisular agudo que activa intensamente el sistema inmune; las células falciformes se adhieren al endotelio, bloquean vasos pequeños y liberan contenido intracelular por hemólisis, lo que estimula a macrófagos, células T y otras células inmunes que inducen la liberación de fosfolipasa A2, la cual degrada membranas celulares y genera lípidos proinflamatorios. A su vez, el interferón gamma se libera como parte de la activación inmunitaria celular frente a daño o infección y, finalmente, la IL-12 se eleva para potenciar la respuesta Th1 (proinflamatoria), mientras que la IL-10 intenta regular esa inflamación excesiva.³⁵ Todo esto ocurre como parte del intento del cuerpo de contener la inflamación, pero esta respuesta se vuelve desregulada y dañina, lo que refleja una respuesta inflamatoria más intensa que puede usarse como biomarcador con la posibilidad de predecir con mayor precisión la evolución hacia un cuadro torácico agudo; su medición en el servicio de urgencias podría permitir una intervención temprana y dirigida, mejorando el pronóstico y reduciendo las complicaciones respiratorias. Por tanto, estos biomarcadores ofrecen una herramienta útil y prometedora para mejorar la precisión diagnóstica y la toma de decisiones terapéuticas en el manejo agudo de la anemia falciforme.³⁶

TRATAMIENTOS

Para el tratamiento de la β -talasemia se han contemplado varias alternativas, entre ellas la talidomida, que tiene capacidad para estimular la producción de hemoglobina fetal, compensando parcialmente la deficiencia de cadenas β -globina; además, sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias pueden favorecer un entorno hematopoyético más estable.³⁷ Lo anterior conlleva a que su administración pueda prolongar la supervivencia eritrocitaria, lo que se traduce en una reducción de la frecuencia

y necesidad de transfusiones sanguíneas; no obstante, esta no es una cura definitiva y puede tener efectos adversos.³⁸

Por otra parte, el tratamiento con hidroxiurea en pacientes con anemia falciforme demostró ser eficaz para aumentar la producción de hemoglobina fetal y mejorar los parámetros hematológicos; se encontró un incremento significativo de reticulocitos fetales y aumento de la hemoglobina total.³⁹ Además, se han realizado estudios para el tratamiento de esta condición con crizanlizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea la selectina P, reduciendo la adhesión celular y, por tanto, las crisis vasooclusivas en la anemia falciforme, disminuyendo la tasa anual de crisis dolorosas y aumentando el tiempo hasta la aparición del primer episodio; y si bien esto no es una cura de la enfermedad, reduce la frecuencia de crisis en esta afección.⁴⁰

De igual forma, se han explorado terapias para la β -talasemia y la anemia falciforme con edición genética por CRISPR-Cas9 para inactivar el gen BCL11A en células madre hematopoyéticas autólogas, con el objetivo de reactivar la producción de hemoglobina fetal para compensar los efectos de la hemoglobina anormal; con este tratamiento se presentó aumento sostenido de hemoglobina fetal, eliminación de las transfusiones o de crisis vasooclusivas y un injerto exitoso de las células editadas, sin eventos adversos relacionados con la edición genética.⁴¹

Ahora bien, cuando se habla de una reacción adversa a una transfusión, la gestión se encamina al tipo de reacción; es decir, primeramente se suspende de inmediato la transfusión y luego el tratamiento es de apoyo.⁴² Si es una reacción alérgica leve, se administran antihistamínicos como la difenhidramina, pero si es una reacción transfusional febril no hemolítica, se administra un antipirético.^{43,44}

CONCLUSIÓN

En conclusión, la anemia hemolítica representa un conjunto diverso de trastornos cuya etiología puede ser hereditaria o adquirida y cuya fisiopatología abarca mecanismos complejos como la destrucción acelerada de eritrocitos, la eritropoyesis ineficaz y alteraciones estructurales de la hemoglobina; dentro de estas patologías destacan la β -talasemia y la anemia de células falciformes, que muestran una elevada carga clínica, requerimientos terapéuticos específicos y múltiples complicaciones sistémicas.⁴⁵ Estas enfermedades, además de afectar la producción y funcionalidad de los glóbulos rojos, impactan gravemente en la calidad de vida de los pacientes debido a manifestaciones como dolor crónico, disfunción orgánica, infecciones frecuentes y crisis vasooclusivas, entre otras.⁴⁶

Los avances terapéuticos han permitido introducir medicamentos como la talidomida, la hidroxiurea y el crizanlizumab, que han

demostrado eficacia en la reducción de síntomas y en la mejora de parámetros hematológicos.⁴⁷ Además, la edición genética mediante CRISPR-Cas9 ha abierto nuevas posibilidades en el manejo de estas condiciones, logrando la reactivación de la hemoglobina fetal y disminuyendo la dependencia transfusional o la aparición de crisis agudas, sin eventos adversos reportados en los estudios clínicos.⁴⁸ En cuanto al manejo de las reacciones hemolíticas por transfusión, este debe ser inmediato y específico según el tipo de reacción, priorizando la suspensión de la transfusión y el tratamiento sintomático de soporte.⁴⁹

De igual forma, el uso de biomarcadores ha cobrado relevancia clínica; la alteración del perfil lipídico en pacientes con β -talasemia, con disminución de colesterol total, LDL y HDL y aumento de triglicéridos, refleja procesos subyacentes como la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis crónica; estos cambios no solo evidencian complicaciones metabólicas, sino que pueden emplearse como herramientas diagnósticas y de seguimiento clínico.³² De igual manera, el aumento de citoquinas proinflamatorias en esta enfermedad y la elevación de biomarcadores inflamatorios en la anemia falciforme permiten detectar estados inflamatorios, evaluar el riesgo de complicaciones como el síndrome torácico agudo y orientar decisiones terapéuticas más precisas en escenarios agudos.³⁶

REFERENCIAS

1. Rosero MJ, Bermúdez AJ. Análisis de hemoglobinopatías en regiones afrocolombianas usando muestras de sangre seca de cordón umbilical. *Acta Médica Colombiana* 2012; 37(3):118-24. DOI: 10.36104/amc.2012.511
2. Trenado Luengo B, García-Sierra R, Wilke Trinxant MA, Naval Pulido ME, Lleal Barriga C, Torán-Monserrat P. Epidemiología de la anemia en adultos: estudio observacional de base poblacional. *Semergen*. 2022; 48(8):101818. DOI: 10.1016/j.semerg.2022.101818.
3. Acuña C, Cuero K, Espitia K, Rojas R, Torres R. Anemia drepanocítica y situación en Colombia: Revisión. *Biociencias* 2018; 3:65-75.
4. Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO Global Database on Anaemia. DOI: 10.1017/S1368980008002401
5. Rosas-Jiménez C, Tercan E, Horstick O, Igboegwu E, Dambach P, Louis VR, *et al.* Prevalence of anemia among Indigenous children in Latin America: a systematic review. *Rev Saude Publica*. 2022; 56:99. DOI: 10.11606/s1518-8787.2022056004360.
6. Hackett M, Melgar-Quinonez H, Alvarez MC. Inseguridad alimentaria en el hogar asociada con retraso del crecimiento y bajo peso en niños preescolares en Antioquia, Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2009; 25(6):506-10. DOI: 10.1590/S1020-49892009000600006
7. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017; 76:9.23.1-9.23.17. DOI: 10.1002/cpph.19.

8. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine*. 2018; 243(3):213-21. DOI:10.1177/1535370217750088
9. Rahimi-Dehkordi N, Heidari-Soureshjani S, Sherwin CMT. The Effects and Safety of Silymarin on β -thalassemia in Children and Adolescents: A Systematic Review based on Clinical Trial Studies. *Rev Recent Clin Trials*. 2024; 19(4):242-55. DOI: 10.2174/0115748871305325240511122602.
10. Dantas MT, Lopes A, Ladeia AMT. Association between lipid Profile and Clinical manifestations in Sickle Cell Anemia: a systematic review. *Int J Cardiovasc Sci*. 2022; 35(6):770-9.
11. Usuki K. [Anemia: From Basic Knowledge to Up-to-Date Treatment. Topic: IV. Hemolytic anemia: Diagnosis and treatment]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2015; 104(7):1389-96. Japanese. DOI: 10.2169/naika.104.1389.
12. Irwin JJ, Kirchner JT. Anemia in children. *Am Fam Physician*. 2001; 64(8):1379-86.
13. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
14. Langer AL. Beta-Thalassemia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington: Seattle; 2000. PP. 1993-2025.
15. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, *et al* Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(4):536-41. DOI: 10.1038/bmt.2015.293.
16. Anurathapan U, Hongeng S, Pakakasama S, Sirachainan N, Songdej D, Chuansumrit A, *et al*. Hematopoietic stem cell transplantation for homozygous β -thalassemia and β -thalassemia/hemoglobin E patients from haploidentical donors. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(6):813-8. DOI: 10.1038/bmt.2016.7.
17. Tsitsikas DA, Gallinella G, Patel S, Seligman H, Greaves P, Amos RJ. Bone marrow necrosis and fat embolism syndrome in sickle cell disease: increased susceptibility of patients with non-SS genotypes and a possible association with human parvovirus B19 infection. *Blood Rev*. 2014; 28(1):23-30. DOI: 10.1016/j.blre.2013.12.002.
18. Novelli EM, Gladwin MT. Crises in Sickle Cell Disease. *Chest*. 2016; 149(4):1082-93. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.016.
19. Belizna C, Loufrani L, Ghali A, Lahary A, Primard E, Louvel JP, *et al*. Arterial stiffness and stroke in sickle cell disease. *Stroke*. 2012; 43(4):1129-30. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.635383.
20. Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, Le Terrier C. Blood Transfusion Reactions-A Comprehensive Review of the Literature including a Swiss Perspective. *J Clin Med*. 2022; 11(10):2859. DOI: 10.3390/jcm11102859.
21. Strobel E. Hemolytic Transfusion Reactions. *Transfus Med Hemother*. 2008; 35(5):346-53. DOI: 10.1159/000154811.
22. Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic Transfusion Reactions. *N Engl J Med*. 2019; 381(2):150-62. DOI: 10.1056/NEJMra1802338.
23. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 2005; 353(11):1135-46. DOI: 10.1056/NEJMra050436.
24. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol*. 2004; 127(2):127-39. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05143.x.
25. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood*. 2002; 99(1):36-43. DOI: 10.1182/blood.v99.1.36.
26. Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *BMJ*; 311(7020):1600-2. DOI: 10.1136/bmj.311.7020.1600.
27. While AE, Mullen J. Living with sickle cell disease: the perspective of young people. *Br J Nurs*. 2004; 13(6):320-5. DOI: 10.12968/bjon.2004.13.6.12528.
28. Atkin K, Ahmad WI. Living a 'normal' life: young people coping with thalassaemia major or sickle cell disorder. *Soc Sci Med*. 2001; 53(5):615-26. DOI: 10.1016/S0277-9536(00)00364-6.
29. Sirianni G, Perri G, Callum J, Gardner S, Berall A, Selby D. A Retrospective Chart Review of Transfusion Practices in the Palliative Care Unit Setting. *Am J Hosp Palliat Care*. 2019; 36(3):185-90. DOI: 10.1177/1049909118806456.
30. Land KJ, Townsend M, Goldman M, Whitaker BI, Perez GE, Wiersum-Osselton JC. International validation of harmonized definitions for complications of blood donations. *Transfusion*. 2018; 58(11):2589-95. DOI: 10.1111/trf.14948.
31. Chin K, Joo H, Jiang H, Lin C, Savinova I, Joo S, *et al*. Importance of assessing biomarkers and physiological parameters of anemia-induced tissue hypoxia in the perioperative period. *Braz J Anesthesiol*. 2023; 73(2):186-97. DOI: 10.1016/j.bjane.2022.10.004.
32. Mohamed SOO, Mohamed AEA, Salih MSK, Salih KSK, Abdelrahman ASEE, Abdelgadir AGA, *et al*. Serum lipid profile abnormalities among beta-thalassemia patients: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2024; 23(1):388. DOI: 10.1186/s12944-024-02377-6.
33. Sharifi-Zahabi E, Abdollahzad H, Mostafa Nachvak S, Moloudi J, Golpayegani MR, Asiaei S, Effects of alpha lipoic acid on iron overload, lipid profile and oxidative stress indices in β -thalassemia major patients: A cross-over randomised controlled clinical trial. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(6):e14062. DOI: 10.1111/ijcp.14062.
34. Haghpahanah S, Hosseini-Bensenjan M, Sayadi M, Nozari F, Ramzi M, Cohan N, *et al*. Cytokine Levels in Patients with β -Thalassemia Major and Healthy Individuals: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lab*. 2022; 68(11). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2022.220142.
35. Styles LA, Aarsman AJ, Vichinsky EP, Kuypers FA. Secretory phospholipase A(2) predicts impending acute chest syndrome in sickle cell disease. *Blood*. 2000; 96(9):3276-8.
36. Wang K, Olave N, Aggarwal S, Oh JY, Patel RP, Rahman AKMF, Biomarkers to Differentiate Acute Chest Syndrome From Vaso-Occlusive Crisis in Children With Sickle Cell Disease. *Eur J*

- Haematol. 2025; 114(2):325-33. DOI: 10.1111/ejh.14342.
37. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β -thalassemia. *Blood*. 2013; 121(12):2199-212; quiz 2372. DOI: 10.1182/blood-2012-10-408021.
 38. Yang K, Gong Y, Xiao J. Evaluating the Role of Red Blood Cell Lifespan in Transfusion-Dependent β -Thalassemia and Impact of Thalidomide Treatment. *Am J Hematol*. 2025; 100(3):501-04. DOI: 10.1002/ajh.27557.
 39. Platt OS, Orkin SH, Dover G, Beardsley GP, Miller B, Nathan DG. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. *J Clin Invest*; 74(2):652-6. DOI: 10.1172/JCI11464.
 40. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, *et al*. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(5):429-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1611770.
 41. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2021; 384(3):252-60. DOI: 10.1056/NEJMoa2031054.
 42. Hendrickson JE, Fasano RM. Management of hemolytic transfusion reactions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021; 2021(1):704-09. DOI: 10.1182/hematology.2021000308.
 43. Siddon AJ, Kenney BC, Hendrickson JE, Tormey CA. Delayed haemolytic and serologic transfusion reactions: pathophysiology, treatment and prevention. *Curr Opin Hematol*. 2018; 25(6):459-67. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000462.
 44. Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Evaluation and Management of Anemia. *Emerg Med Clin North Am*. 2018; 36(3):609-30. DOI: 10.1016/j.emc.2018.04.009.
 45. Leonard A, Tisdale JF, Bonner M. Gene Therapy for Hemoglobinopathies: Beta-Thalassemia, Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022; 36(4):769-95. DOI: 10.1016/j.hoc.2022.03.008.
 46. Aprile A, Sighinolfi S, Raggi L, Ferrari G. Targeting the Hematopoietic Stem Cell Niche in β -Thalassemia and Sickle Cell Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(5):592. DOI: 10.3390/ph15050592.
 47. Ferraresi M, Panziera DL, Leoni S, Cappellini MD, Kattamis A, Motta I. Therapeutic perspective for children and young adults living with thalassemia and sickle cell disease. *Eur J Pediatr*. 2023; 182(6):2509-19. DOI: 10.1007/s00431-023-04900-w
 48. Meisel R. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2021; 384(23):e91. DOI: 10.1056/NEJMc2103481.
 49. Abdallah R, Rai H, Panch SR. Transfusion Reactions and Adverse Events. *Clin Lab Med*. 2021; 41(4):669-96. DOI: 10.1016/j.cll.2021.07.009