

PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE ANEMIA FALCIFORME



Grupo de trabajo de cribado neonatal.

Ponencia de cribado poblacional

2024



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD

Elaboración del documento:

Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública:

Ministerio de Sanidad

Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención

Estefanía García Camiño

Unidad de Programas de Cribado

María Teresa Herrero Díez

Sara Borjabad Rubio

Manuela Blanco Pérez

Rocío Ruiz Huertas

Área de Programas de Vacunación

Aurora Limia Sánchez

Laura Sánchez-Cambronero Cejudo

Comunidades y ciudades autónomas

Comunidad Autónoma de Andalucía

María Jesús Campos Aguilera

Amalia Suárez Ramos

Carmen Delgado Pecellín

Comunidad Autónoma de Aragón

María Begoña Adiego Sancho

Alicia del Cura Bilbao

Carmen Malo Aznar

Principado de Asturias

José María Blanco González

María Pedregal Álvarez

Eva García Fernández

Comunidad Autónoma de Canarias

Carmen Rosa Rodríguez Fernández-Oliva

Alejandra González Delgado

Comunidad Autónoma de Cantabria

Begoña Porras González

Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha

Pilar Calatrava Arroyo

Comunidad Autónoma de Castilla y León

María Teresa Jiménez López

María García López

Verónica Cañadas Garzó

Comunidad Autónoma de Cataluña

Blanca Prats Viedma

Judit García-Villoria

Rosa María López Galera

Región de Murcia

Olga Monteagudo Piqueras

Inmaculada González Gallego

Jose Maria Egea Mellado

Comunidad Autónoma de Extremadura

Mercedes García Reina

Comunidad Autónoma de Galicia

Ángel Gómez Amorín

Ramón Vizoso Villares

José Ángel Cocho de Juan

Cristóbal Colón Mejeras

Comunidad Autónoma de Illes Balears

Celia Personat Labrador

Comunidad Autónoma de La Rioja

Yolanda Ruiz del Prado

Eva María Martínez Ochoa

Comunidad de Madrid

María Vicenta Labrador Cañadas

Marta Piedelobo Cózar

Carolina Lozano Serrano

Elena Cela de Julián

Comunidad Foral de Navarra

María Ederra Sanz

Comunidad Autónoma del País Vasco

Isabel Portillo Villares

Jon Inaki Álvarez Uriarte

Nerea Ferrero Sáiz

Comunitat Valenciana

Susana Castán Cameo

Manuel Àngel Tamarit Escribano

Ciudad Autónoma de Ceuta

José María Sánchez Romero

Ninoska Zulamith Lopez Berrios

Violeta Ramos

Ciudad Autónoma de Melilla

Luisa Hermoso Castro

Ministerio de Sanidad-INGESA

María Antonia Blanco Galán

Sociedades Científicas

Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo

María Luz Couce Pico

Sociedad Española de Epidemiología

Carmen Sánchez-Contador Escudero

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

Daisy Castiñeiras Ramos

Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica

Elena Cela de Julián

Revisión y aprobación del documento:

Ponencia de cribado poblacional. Fecha: 13 de marzo de 2024

Comisión de Salud Pública. Fecha: 18 de abril de 2024

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización

Referencia sugerida:

Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional. Protocolo de cribado neonatal de anemia falciforme. Ministerio de Sanidad, 2024.

ACRÓNIMOS

CC.AA.: Comunidades y Ciudades Autónomas.

EC: Electroforesis capilar.

ECF: Enfermedad de células falciformes o anemia falciforme.

Hb: Hemoglobina.

HbA: Hemoglobina A.

HbC: Hemoglobina C.

HbF: Hemoglobina fetal.

HbS: Hemoglobina S.

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución.

IEF: Isoelectroenfoque.

MS/MS: Espectrometría de masas en tándem.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

RN: Recién nacidos/as.

Protocolo de cribado neonatal de la anemia falciforme

Nombre de la enfermedad:

Anemia falciforme, enfermedad de células falciformes o drepanocitosis.

Abreviatura: ECF

CIE-10: D57.0 D57.1 D57.2

CIE-11: 3A51.1 3A51.2

OMIM: 603903

Definición: Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva producida por una alteración genética en el codón 6 del gen HBB que codifica la cadena β globina de la hemoglobina situado en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.4). Se caracteriza por la presencia de hemoglobina falciforme (HbS) en los eritrocitos que conlleva su polimerización con la desoxigenación. Esto produce rigidez del eritrocito que adopta forma de hoz, lo que impide la circulación adecuada microvascular y favorece los episodios de vasooclusión y destrucción de hematíes (anemia hemolítica).

Formas: Homocigota (HbSS) o doble heterocigota en la que el paciente es portador de la variante de hemoglobina HbS junto con otra variante de hemoglobina.

Prevalencia: 1,4-2,1/10.000

Objetivo: detección, diagnóstico, tratamiento precoz y seguimiento de los recién nacidos/as (RN) con ECF para mejorar pronóstico y calidad de vida.

Síntomas clínicos: Clínica aguda y crónica relacionada con los episodios de vasooclusión e isquemia secundaria, anemia hemolítica y riesgo aumentado de infecciones bacterianas. Las principales complicaciones agudas son infecciones recurrentes, anemia grave y fenómenos de vasooclusión (infartos en distintas localizaciones y crisis de dolor). Pueden existir complicaciones potencialmente mortales.

Prueba de cribado: Determinación de variantes de hemoglobina en una muestra de sangre impregnada en papel, analizado a través de cromatografía líquida de alta resolución, electroforesis capilar, isoelectroenfoque o espectrometría de masas en tándem.

Punto de corte: No evaluable.

Diagnóstico: Alteración del perfil de hemoglobinas analizado a través de cromatografía líquida de alta resolución, electroforesis capilar, isoelectroenfoque o espectrometría de masas en tándem.

Tratamiento: Integral incluyendo tratamiento preventivo de infecciones (vacunación y profilaxis antibiótica si procede), fármacos que modifican el curso de la enfermedad, valoración de tratamientos con finalidad curativa como el trasplante de progenitores hematopoyéticos o la terapia génica y medidas preventivas secundarias para reducir las potenciales complicaciones.

Seguimiento: De forma individualizada en las Unidades Clínicas de seguimiento, con la participación de todos los profesionales sanitarios implicados en su atención.

1. Introducción

La enfermedad de células falciformes, anemia falciforme o drepanocitosis (ECF) se caracteriza por la presencia de hemoglobina falciforme (HbS) en los eritrocitos¹. Esto conlleva su polimerización con la desoxigenación y, a su vez, rigidez del eritrocito que adopta la forma de hoz, lo que impide la circulación adecuada por la red microvascular y favorece los episodios de vasooclusión y la destrucción de los glóbulos rojos (anemia hemolítica)². Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva producida por una alteración genética en el codón 6 del gen de la cadena β globina de la hemoglobina (Hb) situado en el cromosoma 11³ (un cambio en el codón 6 del gen HBB en el que el resultado es la sustitución un ácido glutámico por una valina -p.Glu6Val- en la cadena β globina).

Los individuos **heterocigotos o portadores de HbS** tienen el llamado “rasgo falciforme” (fenotipo FAS en recién nacidos/as (RN), una condición mayoritariamente benigna y asintomática. Aunque la condición de portador más frecuente, es el fenotipo FAS, también existen los portadores de otros tipos de hemoglobina que pueden ser detectados en el cribado neonatal como son los portadores de HbC, HbD, HbO^{Arab} y HbE (fenotipos FAC, FAD, FAE) o los portadores de talasemia menor que combinados con HbS pueden producir enfermedad falciforme.

Los individuos **homocigotos o heterocigotos compuestos** (o doble heterocigotos) presentan una enfermedad sintomática con **distintos fenotipos posibles en RN^{1,2}**:

- **Homocigota (HbSS) y HbS β^0 talasemia**, fenotipo FS: anemia de células falciformes que afecta al 75% de las personas que presentan ECF.
- **Homocigota para otras hemoglobinopatías estructurales (HbC, HbD, HbE, HbO^{Arab})**, fenotipos FC, FD, FE, FO: No son objeto de este protocolo.
- **Doble heterocigota**: el paciente es portador de una variante de hemoglobina en el gen HBB (HbS) junto con otra mutación para una variante de Hb diferente:
 - **Enfermedad falciforme-Hemoglobina C (HbSC)**, fenotipo FSC: Afecta al 25% de las personas que presentan ECF.
 - **Enfermedad falciforme-Talasemia**, con 2 subtipos HbS β^+ talasemia (fenotipo FSA) y HbS β^0 talasemia (fenotipo FS). El fenotipo FSA representa <1% ECF.
 - **Enfermedad falciforme-Otras hemoglobinopatías** (HbSD^{Punjab}, HbSO^{Arab}, HbSE u otras), denominados fenotipos FSD, FSO, FSE.

La forma homocigota SS, junto al subtipo HbS β^0 -talasemia, presenta el fenotipo más grave. Sin embargo, la variabilidad en la expresión clínica es muy marcada y difícilmente predecible. La enfermedad falciforme FSC puede tener las mismas complicaciones, pero generalmente es más leve y más tardía en sus manifestaciones.

La ECF es la hemoglobinopatía estructural más frecuente en el mundo⁴ y se estima que cada año nacen con esta enfermedad aproximadamente 312.000 RN, la mayoría en África Subsahariana e India⁵. En Europa la frecuencia de la enfermedad es menor, presentando una prevalencia de 1:10.000 habitantes⁶ y de 0,7:10.000 RN⁷. Sin embargo, se espera el aumento de casos debido, entre otros factores, a la inmigración⁸. La frecuencia de hemoglobinopatías es similar en las regiones norte, sur y oeste de Europa, siendo actualmente más frecuente la ECF que las talasemias⁹.

España presenta una frecuencia de 1,4-2,1:10.000 RN^{10,11,12}, siendo menor que en países de nuestro entorno como Francia y Portugal¹³.

La ECF produce síntomas, **tanto agudos como crónicos**, relacionados con los **episodios de vasooclusión e isquemia secundaria y de anemia hemolítica**¹⁴. Las principales complicaciones agudas pueden resumirse: infecciones recurrentes, anemia grave y fenómenos de vasooclusión, que pueden producir infartos en distintas localizaciones como el sistema nervioso central o el miocardio, y crisis de dolor intensas¹⁵. Además, en menores de 2 años puede producirse secuestro esplénico que se caracteriza por dolor abdominal brusco y esplenomegalia secundaria a la acumulación de un gran volumen de sangre en el bazo. Este cuadro produce anemia grave e incluso shock hipovolémico, que puede ser mortal¹⁶.

Las complicaciones crónicas son múltiples y pueden resumirse en las siguientes:

- Dolor: secundario a úlceras, infartos tisulares y osteonecrosis.
- Anemia hemolítica compensada, hiperesplenismo y asplenia funcional.
- Daño neurológico: daño cognitivo, alteración del comportamiento y secuelas de ictus.
- Retinopatía proliferativa.
- Daño pulmonar: hipertensión pulmonar, asma, hipoxemia nocturna.
- Insuficiencia renal crónica e hipertensión.
- Osteoporosis y osteomielitis.
- Retraso del crecimiento.
- Insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica.

La enfermedad conlleva una disminución de la esperanza de vida de 30 años aproximadamente, aunque ha mejorado en los últimos años debido a la instauración de atención integral de los pacientes^{15,17,18,19}.

El cribado neonatal de ECF cuenta con evidencia suficiente sobre los beneficios en salud, con el fin de reducir la morbi-mortalidad de las personas afectadas. Puesto que los niños/as con ECF permanecen asintomáticos los primeros meses de vida, la identificación de estos casos de forma temprana, permite el inicio precoz de

tratamiento profiláctico antibiótico (que conlleva una disminución importante de la mortalidad en los primeros 5 años de vida^{15,20,21,22,23}), una vacunación adecuada frente a las enfermedades inmunoprevenibles recomendadas en esta afección, un diagnóstico precoz ante complicaciones clínicas y educación sanitaria a las familias por parte de los profesionales sanitarios implicados en la atención de estos niños/as².

Respecto a la inmunización específica para estos pacientes diagnosticados de ECF, se observa, que la vacunación frente al neumococo disminuye tanto la morbilidad como la mortalidad infantil secundaria a infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*⁸. Al mismo tiempo, se ha observado que la implantación de realización de determinadas técnicas, como el seguimiento con ecografía Doppler transcraneal y la transfusión profiláctica en aquellos casos con ECF que tienen alteraciones en la ecografía, permiten disminuir el 90% de los ictus producidos en población infantil^{18,24}.

El cribado de ECF se oferta a todos los RN en España como parte del Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (SNS).

El documento *Objetivos y requisitos de calidad del Programa de cribado neonatal del SNS* recoge como objetivo de calidad del programa garantizar que los casos detectados positivos estén en tratamiento antes de que se haya manifestado clínicamente la enfermedad, concretamente antes del mes de vida.

Con este documento se pretende definir un marco dentro del Sistema Nacional de Salud (SNS) que permita abordar en todas las Comunidades y Ciudades Autónomas (CC.AA.), de manera homogénea y de acuerdo a criterios de calidad, el proceso de cribado de ECF tal como establece la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

2. Objetivo

El objetivo del cribado neonatal de ECF es la detección precoz, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los RN con esta patología para disminuir las complicaciones asociadas a la enfermedad a corto y largo plazo y reducir la mortalidad en la edad pediátrica^{1,8,15,25}.

El **principal beneficio** es la profilaxis antibiótica, vacunación, educación sanitaria ante situaciones de alarma y diagnóstico precoz de complicaciones graves, tales como sepsis, secuestro esplénico, crisis de dolor, etc.

Otros potenciales beneficios obtenidos son:

- Detección de otras hemoglobinopatías clínicamente graves cuyo beneficio de diagnóstico precoz está más discutido puesto que no precisan tratamiento en los primeros meses de vida (talasemia mayor u otras alteraciones estructurales de la Hb).
- Posibilidad de ofrecer consejo genético precoz.

3. Proceso de cribado

3.1. Prueba de cribado

La prueba de cribado consiste en la determinación de variantes de hemoglobina en una muestra de sangre impregnada en papel.

Existen dos estrategias de cribado: cribado neonatal universal o cribado neonatal selectivo en grupos de riesgo basado en origen étnico. A pesar de ser ambas coste-efectivas^{26,27}, está indicado realizar cribado neonatal universal en nuestro medio⁸ ya que consigue una mayor detección de casos y una mayor disminución de la mortalidad en edad pediátrica²⁶.

Observaciones:

- Se recomienda consultar el documento *Requisitos y recomendaciones para el desarrollo del Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS*, en el que se establecen una serie de requisitos y recomendaciones del grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública para el correcto y homogéneo desarrollo de todas las etapas del Programa (toma de muestra, transporte de la muestra, recepción, análisis y resultado de la prueba por parte del laboratorio de cribado neonatal y remisión desde laboratorio de cribado o Unidad de Coordinación a la Unidad Clínica de seguimiento)²⁸.

3.2. Técnicas utilizadas para realizar la prueba de cribado

Para llevar a cabo el cribado de ECF se pueden utilizar alguna de las siguientes metodologías, siendo todas ellas válidas para la identificación de las variantes de hemoglobina en muestras de sangre en papel analítico⁸:

- Métodos analíticos habituales:
 - Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).
 - Electroforesis capilar (EC).

- Isoelectroenfoque (IEF).
- Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

Existen nuevas metodologías para la realización de cribado de ECF como las técnicas basadas en ADN o inmunoensayo:

- Las técnicas genéticas son muy sensibles y específicas, están automatizadas y existen diversas opciones desde análisis por microarrays hasta técnicas de Secuenciación de Nueva Generación (NGS).
- Las técnicas de inmunoensayo habría que comprobar su correcta especificidad y sensibilidad^{8,29}; y por el hecho de no estar automatizadas, es más difícil instaurarlas en laboratorios con gran número de nacimientos.

En la valoración de la prueba deberá tenerse en cuenta el antecedente de transfusión previa a la toma de muestra, ya que podría llevar a falsos negativos.

- En nuestro medio, es un antecedente que se debería recoger de forma sistemática a la hora de realización de la prueba.
- Aunque no se notificara este antecedente, la detección del fenotipo AF también indicaría el antecedente de transfusión.

Se recomienda utilizar como estrategia de cribado métodos que sean capaces de diferenciar, al menos, entre HbF, HbS, HbA, HbA2, HbO, HbE, HbD y HbC^{15,25}.

Observaciones:

- Actualmente en nuestro país se realiza el cribado de esta enfermedad mediante HPLC o EC.

3.3. Determinaciones para el cribado de anemia falciforme

La prueba de cribado consiste en la determinación de HbS, HbC, HbF, HbD, HbE, HbA, HbO, HbA2 y hemoglobina de Bart. La mayoría de los países europeos de nuestro entorno que realizan cribado para ECF realizan cribado universal, tal y como Francia, Alemania o Reino Unido, entre otros.

Requisitos:

- Se consideran válidas todas las técnicas señaladas anteriormente en la prueba de cribado neonatal.

- Debe realizarse cribado neonatal universal para una identificación precoz de los casos.
- Puede haber falsos negativos en RN que hayan precisado transfusión sanguínea³⁰. Es requisito recoger siempre antecedente de trasfusión de sangre en la cumplimentación de datos de la prueba. Para repetir la muestra, se deberá **esperar al menos dos meses**.
- Cuando se obtiene un resultado alterado en la prueba de cribado, se podrá utilizar la misma técnica inicial para repetir el estudio en esa misma muestra. Si se dispone de otras técnicas, se recomienda repetir el estudio en esa **misma muestra con un método distinto** al utilizado inicialmente^{8,25}.
- En el caso de que el resultado del patrón de hemoglobina siga alterado, deberá remitirse directamente a la Unidad Clínica de referencia o seguimiento.
- No está indicada la petición de una segunda muestra para el proceso de cribado, excepto si el nivel de hemoglobina A es inferior al 5% o existen dudas en el resultado.

Recomendaciones:

- Aunque no es el objetivo de este programa de cribado, tanto la beta talasemia transfusión dependiente más frecuente (ausencia de hemoglobina A) o la alfa talasemia (presencia de HbBart), se detectan con frecuencia en este programa. Ante su detección, se recomienda también identificarlas y notificarlas a Unidad Clínica de referencia o seguimiento.
- Se recomienda que los laboratorios de cribado de la enfermedad participen en programas de evaluación externa de calidad y se encuentren acreditados por la norma UNE-EN ISO-15189.

4. Confirmación Diagnóstica

4.1. Requisitos generales

El programa de cribado neonatal de ECF debe contar con:

- Una red de laboratorios o laboratorio de referencia para la confirmación diagnóstica de los casos con prueba de cribado alterada.
 - Los laboratorios de confirmación y diagnóstico de la enfermedad deben someterse a programas de evaluación externa de calidad.
- Unidades Clínicas de referencia o seguimiento necesarias para un adecuado tratamiento, asesoramiento y seguimiento de todos los casos confirmados.
- La Unidad Clínica de seguimiento debe cumplir una serie de objetivos y para ello debe contar con una serie de requisitos mínimos.

- Para casos seleccionados, que requieran consulta especializada, existen unidades de referencia nacionales (CSUR 67-Eritropatología).

Requisitos de las Unidades Clínicas de seguimiento de ECF²

Estas **Unidades Clínicas de seguimiento** deberán contar con:

1. Existencia de una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos para el manejo de complicaciones agudas potencialmente graves.
2. Tener capacidad para realizar técnicas especializadas y concretas (por ejemplo, exanguinotransfusión) procedimientos quirúrgicos y tener acceso a valoración por equipos multidisciplinares para el manejo de complicaciones agudas y crónicas de los casos con AF.
3. Acceso o canalización de pacientes al programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos, ensayos clínicos u otras terapias avanzadas (terapia génica).
4. Contar con un servicio de radiología pediátrica capacitado para realizar pruebas complementarias que precisan experiencia para su interpretación (eco-Doppler transcraneal, resonancia magnética nuclear –RMN-).
5. Contar con un servicio de cirugía pediátrica y de anestesia capacitado en el manejo de estos pacientes y sus complicaciones potencialmente graves que pueden presentarse en los procedimientos quirúrgicos.

4.2. Definición de “caso” en anemia falciforme

Se define “caso” de ECF todo RN con alteración del perfil de hemoglobinas y que presenta alguno de los siguientes patrones:

- HbF/HbS (Anemia falciforme homocigota) o doble heterocigota falciforme-Beta⁰ talasemia).
- HbF/HbS/HbC (Enfermedad falciforme-Hb C, enfermedad falciforme SC).
- HbF/HbS/HbA (Enfermedad falciforme- Beta⁺talasemia).
- HbF/HbS/HbD (Enfermedad falciforme-otras hemoglobinopatías).
- HbF/HbS/HbO (Enfermedad falciforme-otras hemoglobinopatías).
- HbF/HbS/HbE (Enfermedad falciforme-otras hemoglobinopatías).

4.3. Procedimiento para la confirmación diagnóstica de los casos con resultado alterado en la prueba de cribado

Pruebas de confirmación diagnóstica:

Las pruebas de confirmación diagnóstica deben realizarse de manera precoz y se establecerán mediante las mismas técnicas que se utilizan en el cribado para identificar y cuantificar las variantes de Hb. Entre las más utilizadas están:

- Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)
- Electroforesis capilar (EC)
- Isoelectroenfoque (IEF).
- Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

Requisitos⁸:

- La prueba de confirmación deberá ser realizada en una segunda muestra. Para garantizar el inicio precoz del tratamiento, los RN con resultados alterados en la muestra de cribado, es decir, con prueba de cribado positiva, deben ser valorados en una Unidad Clínica de Seguimiento antes de los **30 días de edad**^{25,28}.
- Los resultados de la prueba de confirmación deberán estar antes de los **30 días de edad**^{2,28}.

Recomendación:

- En diagnósticos no urgentes se pueden realizar otras pruebas complementarias según las recomendaciones vigentes de actuación de las guías de práctica clínica (como por ejemplo hemograma con reticulocitos).

Detección de portador sano de rasgo falciforme¹

Es un estado de portador benigno sin manifestaciones hematológicas, con parámetros eritroides (morfología, índices corpusculares, reticulocitos) normales. La distribución habitual de HbA y HbS es de 60:40. Son personas no anémicas, que no necesitan tratamiento. El porcentaje de HbA2 puede estar ligeramente elevado en el rasgo falciforme.

En el contexto del cribado de la ECF se detectan muchos portadores sanos de rasgo falciforme. Puede considerarse un hallazgo fortuito, ya que no se benefician directamente del diagnóstico precoz. Por ello, la detección de portadores no es un objetivo del programa de cribado neonatal sino que se detectan de forma incidental durante el proceso de cribado. En España, se informa a las familias para ofrecerles asesoramiento genético de la familia².

Recomendación:

- Se recomienda valorar la notificación de portadores de rasgo falciforme para estudio de la familia y consejo genético^{25,31-32}.

5. Tratamiento

El tratamiento en la ECF tiene distintos objetivos, entre los que se encuentran la prevención de infecciones y la modificación del curso de la enfermedad.

Prevención de infecciones

Profilaxis antibiótica: es el tratamiento principal para la prevención de infecciones en menores de 5 años³³. Debe ser iniciada de forma precoz antes de los 3 meses de vida²⁵ y se podrá valorar la necesidad de continuar o suspender el tratamiento a los 5 años de vida. Esto dependerá de distintos factores como haber tenido un episodio de infección invasiva por neumococo o haber sido esplenectomizados quirúrgicamente, en los que se mantendrá indefinidamente el tratamiento¹. Los antibióticos usados en la mayoría de los casos son penicilina o amoxicilina oral, salvo que existan contraindicaciones de uso como alergias.

Vacunación: La vacunación es una de las medidas más importantes para la prevención de infecciones. Se recomienda completar las vacunas recomendadas según edad en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida, incluyendo las particularidades debidas a la situación funcional de hipoesplenia o asplenia disfuncional³⁴ (información disponible en el documento de recomendaciones de vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones

https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf).

La vacunación frente a enfermedades inmunoprevenibles de microorganismos encapsulados (neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* tipo B) y frente a la gripe, esta última anualmente, son fundamentales en los pacientes con anemia falciforme. Sin olvidar, en aquellos casos que precisen un trasplante de progenitores hematopoyéticos requerirán la repetición completa de la vacunación^{34,35}. Asimismo, se recomienda revisar y actualizar también el estado de vacunación de los convivientes.

Tratamientos que modifican el curso de la enfermedad^{1,2,36-39}

- Hidroxiurea (HU): Es un citostático inhibidor de ribonucleótido reductasa que ha demostrado beneficios importantes en pacientes con HbSS y HbSβ⁰-talasemia. Induce hemoglobina fetal, disminuyendo la polimerización de la HbS. Clínicamente, reduce la incidencia de episodios agudos de

crisis vasooclusivas, síndrome torácico agudo y, en algunos casos, accidente cerebrovascular. Tanto en la vida adulta como en la infancia existen estudios que sugieren que el uso de HU podría reducir la mortalidad². Es un fármaco teratógeno, que requiere de monitorización clínica y analítica por su posible toxicidad.

- Transfusión sanguínea: Tiene como objetivo la corrección de anemia sintomática y la prevención de complicaciones, tanto agudas como crónicas, de la enfermedad (síndrome torácico agudo, prevención accidente cerebrovascular, preparación para cirugías, entre otros). Las transfusiones generan beneficios, pero también posibles efectos adversos como la aloinmunización y el síndrome hiperhemolítico. La exanguinotransfusión es un procedimiento específico con el fin de reducir más rápido y eficazmente la HbS que una transfusión.

Tratamientos con intención curativa

- Trasplante de progenitores hematopoyéticos: era el único tratamiento con intención curativa antes de la terapia génica. En los CSUR se recomienda evaluar la indicación de trasplante en los pacientes con donantes HLA idénticos o con donantes haploidénticos². En caso de determinadas complicaciones como vasculopatía cerebral severa, síndrome torácico agudo recurrente o que haya requerido exanguinotransfusión, hay indicación absoluta de trasplante. Entre los beneficios del trasplante de precursores hematopoyéticos destacan la desaparición de crisis vasooclusivas, la estabilización de la afectación cerebral, mejoría de la calidad de vida y disminución de la morbimortalidad^{1,36-38}. También puede producir efectos adversos.
- Terapia génica⁴⁰: Tratamiento potencialmente curativo o transformativo que presenta la ventaja con respecto al trasplante de no precisar donante compatible. Hay varios estudios en curso, pero la Comisión Europea ha concedido la autorización condicional de comercialización el 9 de febrero de 2024⁴¹ del primer medicamento que utiliza CRISPR/Cas9, una novedosa tecnología de edición de genes. Casgevy (exagamglogene autotemcel) está indicado para el tratamiento de la anemia falciforme grave en pacientes de 12 años de edad o mayores para quienes el trasplante de células madre hematopoyéticas es apropiado y no hay un donante adecuado disponible. Esta nueva terapia puede liberar a los pacientes de la carga de las transfusiones frecuentes y las dolorosas crisis vasooclusivas y tiene el potencial de mejorar significativamente su calidad de vida. También puede producir efectos adversos.

Tratamientos disponibles para la ECF
Profilaxis antibiótica oral (penicilina a dosis profiláctica)
Vacunación
Hidroxiurea
Transfusiones sanguíneas
Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Otros tratamientos:
- Fármacos dirigidos a complicaciones
- Terapias farmacológicas nuevas*
Nota: * A fecha de febrero de 2024, está autorizado el primer fármaco de terapia génica por la Comisión Europea, pendiente de comercialización en España

Prevención secundaria para reducción de complicaciones

Existen algunas intervenciones que pueden llevarse a cabo para prevenir las complicaciones por esta enfermedad.

- Detección precoz de retinopatía: examen ocular mediante dilatación pupilar.
- Prevención de ictus³⁹: realización de eco-Doppler transcraneal para detección de pacientes con mayor riesgo de ictus y, en estos casos, reducción del riesgo mediante la realización de transfusiones periódicas. Realización de RMN cerebrales en pacientes asintomáticos para descartar infartos silentes.
- Hipertensión arterial: medición de la tensión arterial para el tratamiento temprano de la hipertensión arterial; elevaciones leves de la misma se asocian con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular³⁹.
- Valoración de la afectación cardíaca mediante ecocardiografía.
- Detección precoz de hipoacusia.
- Detección precoz de afectación renal con estudios de orina para descartar microalbuminuria o proteinuria.
- Función pulmonar: espirometría basal o de esfuerzo para valorar la saturación de oxígeno diurna y el estudio de saturación de oxígeno durante el sueño con polisomnografía y pulsioximetría.

La frecuencia de estas intervenciones u otras no recogidas en este documento va a depender del genotipo y particularidades de cada caso, por lo que se recomienda seguir las guías actualizadas de práctica clínica.

Tratamiento de complicaciones

La ECF puede presentar una gran cantidad de complicaciones agudas y crónicas (infecciones, anemia, episodios de dolor, entre otros) que precisarán tratamientos específicos para su manejo^{37,38}.

Recomendaciones:

- Se considera indicador de calidad en el programa de cribado neonatal que el tratamiento se instaure **antes del mes de vida** en los RN confirmados de ECF²⁸. **Antes del mes** de vida podría iniciarse la educación sanitaria y antes de los **3 meses** la profilaxis de infecciones.

6. Evaluación de resultados en salud

El objetivo general del programa es instaurar un tratamiento temprano con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad producida por la ECF¹.

6.1. Criterios de calidad de seguimiento de pacientes con anemia falciforme

Se han desarrollado un conjunto de criterios de calidad de atención para el manejo rutinario de la población infantil con ECF que deben permitir la evaluación del programa. Estas recomendaciones están orientadas a asegurar que las pautas terapéuticas y la adherencia a éstas son adecuadas y eficaces y que el seguimiento permite modificar el curso de la enfermedad con la prevención de las complicaciones agudas y crónicas.

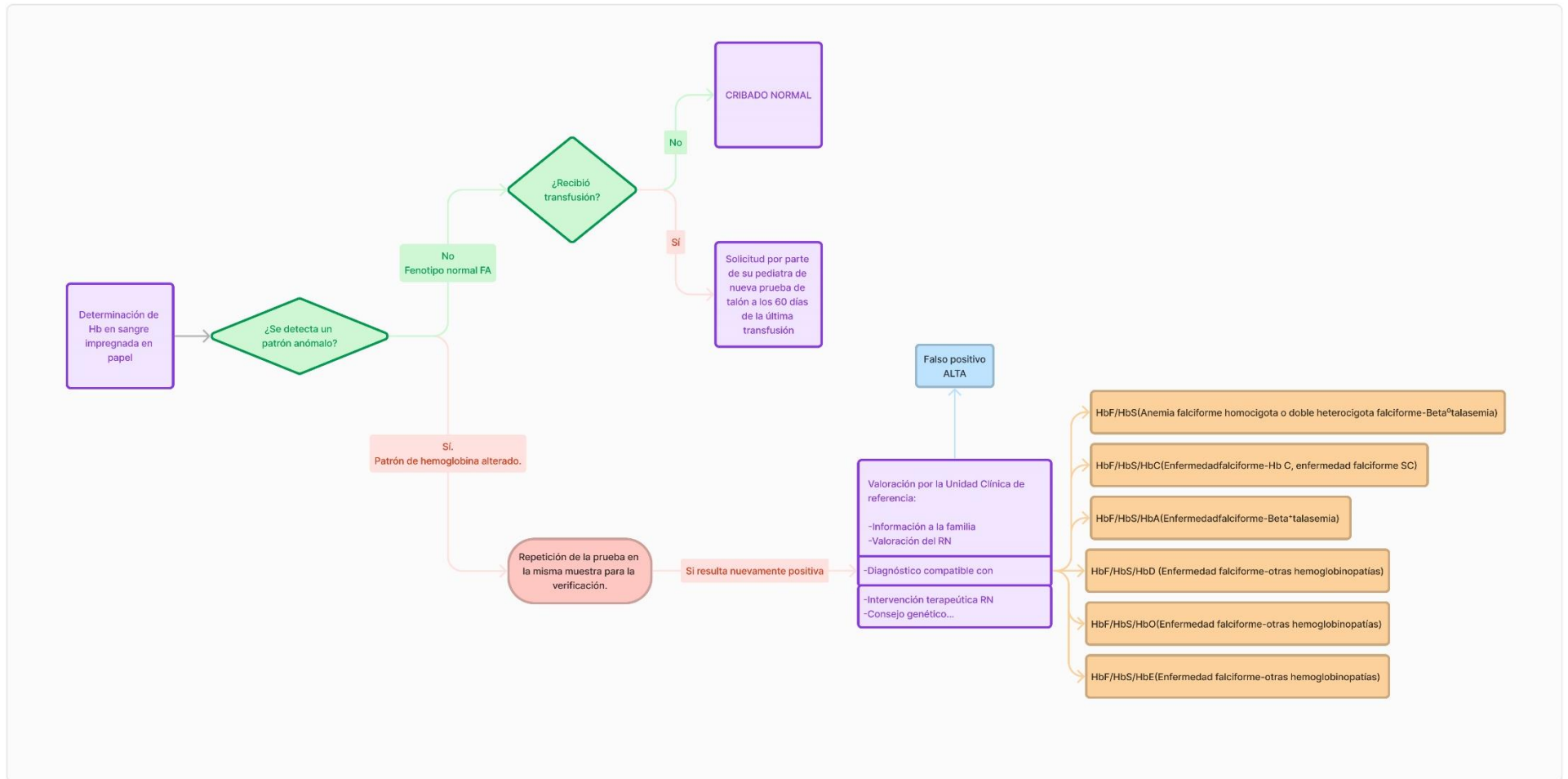
Criterios de calidad de atención y seguimiento recomendados en pacientes con ECF^{1,38}

1. Evaluar al paciente exhaustivamente al menos una vez al año (incluyendo hemograma, recuento de reticulocitos y pulsioximetría), y con mayor frecuencia según se precise por los tratamientos moduladores de la enfermedad que reciba.
2. Entregar a las personas afectas, y a su familia, un plan escrito sobre los cuidados necesarios en caso de complicaciones agudas o enfermedad.
3. Obtener los resultados de las pruebas confirmatorias en todos los casos con prueba de cribado positiva en el primer mes de vida.
4. Todas las familias de la población infantil con ECF deberían recibir asesoramiento genético lo antes posible en los meses posteriores al diagnóstico.
5. Utilizar curvas de crecimiento apropiadas para la edad con el objetivo de una detección temprana de problemas de crecimiento.

6. Revisar y actualizar la administración de vacunas recomendadas según el calendario común de vacunación dependiendo de la edad y la existencia de otras complicaciones en todos los casos de ECF en cada revisión médica.
7. Iniciar el tratamiento profiláctico antibiótico oral antes de los 3 meses de vida y mantenerlo, como mínimo cinco años y en algunos casos durante toda la vida (de acuerdo a las guías de práctica clínica para evaluar la necesidad o no de tratamiento).
8. Realizar cribado anual con eco-Doppler transcraneal a toda la población infantil afecta con genotipo SS o SBeta-0 entre los 2 y 16 años de edad. Los casos con alteraciones se incluirán en un programa de transfusión periódica.
9. Conseguir un estudio extensivo del fenotipo de antígenos de los hematíes en todas las personas afectadas.
10. Desarrollar un plan de transición a la vida adulta, que incluya un resumen por escrito del historial médico.
11. Las personas adolescentes deberían recibir asesoramiento documentado sobre la transición a la vida adulta.

La evaluación del programa de cribado neonatal se realiza a través del Sistema de Información de Cribado Neonatal (SICN) y que permite realizar un informe anual analizando la situación del programa de cribado en las diferentes etapas que lo definen de acuerdo a los objetivos de calidad e indicadores establecidos para el programa de cribado neonatal aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en 2013²⁴.

Anexo I: Algoritmo del cribado de Anemia Falciforme



Algoritmo del cribado neonatal AF. Elaboración propia basada en el algoritmo de cribado del American College of medical Genetics⁴²

Bibliografía

- ¹ Sociedad Española de Hematología y Oncologías Pediátricas. Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica. 2019.
- ² Cervera A, Cela E. Anemia falciforme. Manejo en Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2007; 9: 649-68.
- ³ Maakaron JE. Sickle Cell Anemia. *Medscape*; 2020.
- ⁴ Weatherall D, Akinyanju O, Fucharoen S, Olivieri N, Musgrove P. Inherited disorders of hemoglobin. *Disease control priorities in developing countries*, 2nd edn. New York: Oxford University Press, 2006: 663–80.
- ⁵ Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet*. 2013;381(9861):142-51.
- ⁶ Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series, 2023. Disponible en: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf [Acceso en 2023]
- ⁷ Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008;86:480-7.
- ⁸ Stephan S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Backman C et al. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol*. 2018 ;183(4):648-660
- ⁹ Modell B, Darlison M, Birgens, Cario H, Faustino P, Giordano PC et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67(1): 39-69
- ¹⁰ Cela E, Bellón JM, De la Cruz M, Beléndez C, Berruero R, Ruiz A. National registry of hemoglobinopathies in Spain (REPHem) *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7)
- ¹¹ Mañú-Pereira M, Maya A, Cararach V, et al. Neonatal screening of haemoglobinopathies and glucose-6-phosphate dehydrogenase in Catalonia. Pilot study in anonymous not related population. *Med Clin (Barc)* 2006;126:281–5
- ¹² Dulín E, Cantalejo MA, Cela E, Galarón P. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la Comunidad Autónoma de Madrid. Estudio piloto. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:146–55.
- ¹³ Bradford LT, Wayne PA. Newborn Screening for Hemoglobinopathies. CLSI. *Newborn Screening for Hemoglobinopathies*. 1st ed. CLSI guideline NBS08. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
- ¹⁴ Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-31.
- ¹⁵ Vichinsky EP. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [Acceso en 2023]
- ¹⁶ Cela E. Anemia Falciforme. *Acta Pediatr Esp*. 2008; 66(7): 327-329
- ¹⁷ Kjellander C, Sennström MK, Stiller V, Ågren A. Sickle cell anemia causes varied symptoms and high morbidity. Serious prognosis in the most common genetic disease in the world. *Lakartidningen*. 2015;112:DCPM.
- ¹⁸ García-Morin M, Bardón-Cancho EJ, Beléndez C, Dulín E, Blanco-Soto P, Puertas-López C et al. Madrid Newborn Sickle Cell Disease Cohort: clinical outcomes, stroke prevention and survival. *Ann Hematol*. 2024;103(2):373-383.
- ¹⁹ Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Prim* 2018; 4: 18010-18010
- ²⁰ Shook LM, Ware RE. Effective screening leads to better outcomes in sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 2018;103(7):628-630
- ²¹ Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986;314(25):1593-9
- ²² Gwaram HA, Gwaram BA. A systematic review of effectiveness of daily oral penicillin V prophylaxis in the prevention of pneumococcal infection in children with sickle cell anaemia. *Niger J Med*. 2014;23(2):118-129.

-
- ²³ King L, Fraser R, Forbes M, Grindley M, Ali S, Reid M. Newborn sickle cell disease screening: the Jamaican experience (1995-2006). *J Med Screen*. 2007;14:117-22.
- ²⁴ Adams RJ, Brambilla D.; Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2769-78.
- ²⁵ Public Health England. NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme. Handbook for newborn laboratories. Updated 2017.
- ²⁶ Panepinto JA, Magid D, Rewers MJ, Lane PA. Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: A cost-effectiveness análisis. *J Pediatr*. 2000;136(2):201.
- ²⁷ Henthorn JS, Almeida AM, Davies SC. Neonatal screening for sickle cell disorders. *Br J Haematol*. 2004;124(3):259.
- ²⁸ Grupo de trabajo de cribado neonatal. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Requisitos y recomendaciones para el desarrollo del Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. (Actualización de: Objetivos y requisitos de calidad del Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2013).
- ²⁹ Nguyen-Khoa T, Mine L, Allaf B, Ribeil JA, Remus C, Stanislas A et al. Sickle SCAN™ (BioMedomics) fulfills analytical conditions for neonatal screening of sickle cell disease. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2018;76(4):416-420.
- ³⁰ Reed W, Lane PA, Lorey F, Bojanowski J, Glass M, Louie RR et al. Sickle-cell disease not identified by newborn screening because of prior transfusión. *J Pediatr*. 2000;136(2):248.
- ³¹ American College of Medical Genetics. Carrier Screening ACT Sheet Sickle Cell Carrier/Trait. Disponible en: <https://www.acmg.net/PDFLibrary/Sickle-Cell-Carrier-ACT-Sheet.pdf> [Acceso en 2023]
- ³² Consejería de Sanidad del Principado de Asturias. Programa de detección precoz de enfermedades endocrino-metabólicas y hematológicas en el periodo neonatal, mediante la prueba del talón. Parte II: Anemia falciforme Proceso de cribado Proceso de diagnóstico de confirmación y atención inmediata Indicadores de evaluación. Gobierno del Principado de Asturias. Consejería de Sanidad. 2018.
- ³³ Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014 ;312(10):1033-48
- ³⁴ Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2018.
- ³⁵ Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M et al. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-18.
- ³⁶ Ballas SK. Sickle cell anaemia: progress in pathogenesis and treatment. *Drugs*. 2002;62(8):1143-1172.
- ³⁷ Kapoor S, Little JA, Pecker LH. Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(12):1810-1824
- ³⁸ Wang CJ, Kavanagh PL, Little AA, Holliman JB, Sprinz PG. Quality-of-care indicators for children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2011;128(3):484-493
- ³⁹ DeBaun MR, Sarnaik SA, Rodeghier MJ, Minniti CP, Howard TH, Iyer RV et al. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure. *Blood*. 2012;119(16):3684.
- ⁴⁰ Demirci S, Uchida N, Tisdale JF. Gene therapy for sickle cell disease: An update. *Cytotherapy*. 2018;20(7):899-910

⁴¹ Unión Europea. Decisión (UE) de ejecución de la Comisión de 9.2.2024 por la que se concede una autorización condicional de comercialización, conforme al Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, al medicamento huérfano para uso humano "Casgevy - exagamglogén autotemcel". Bruselas; 2024. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240209161728/dec_161728_es.pdf

⁴² American College of Medical Genetics. Hb S Screening Algorithm. 2009. Disponible en: <https://www.acmg.net/PDFLibrary/HB-S-Screening-Algorithm.pdf>