

Original

Cribado neonatal de drepanocitosis en Castilla y León: Estudio descriptivo

J.M. MARCO SÁNCHEZ¹, M. SÁNCHEZ MAGDALENO¹, A. GONZÁLEZ PRIETO¹, S. RIESCO RIESCO¹, M.C. MENDOZA SÁNCHEZ¹, R. HERRAIZ CRISTÓBAL², R. PORTUGAL RODRÍGUEZ³, J.M. MORENO VIDÁN⁴, A.C. MUÑOZ MORENO⁵

¹Servicio de Pediatría del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. ²Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ³Hospital Universitario de Burgos. ⁴Complejo Asistencial Universitario de León. ⁵Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León.

RESUMEN

Introducción. La anemia falciforme es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que constituye una de las alteraciones genéticas más frecuentes del noroeste de Europa. Las complicaciones secundarias en los pacientes homocigotos son frecuentes durante los primeros 3 años de vida, y debido a ello, desde el 12 de julio de 2017, se ha incluido dicha patología dentro de las enfermedades objetivo de cribado neonatal de Castilla y León (CyL). Con tal fin, se pretende detectar aquellos pacientes que se beneficiarán de un diagnóstico y tratamiento precoz.

Objetivos. Calcular la incidencia de hemoglobinopatía S, C, D, E u otra cadena de hemoglobina anómala en todo recién nacido vivo en CyL desde el inicio del programa de cribado hasta el 12 de octubre de 2018 (15 meses), determinando en los distintos pacientes el sexo, lugar de origen del padre y la madre, hospital de nacimiento y fenotipo encontrado.

Material y métodos. Estudio retrospectivo y descriptivo de los pacientes con cribado neonatal de hemoglobinopatías patológico nacidos en la Comunidad Autónoma de Castilla y León, del 12 de julio de 2017 al 12 de octubre de 2018. La muestra de sangre se obtuvo de la prueba del talón realizada en las maternidades de forma sistemática, a partir de las 48 horas de vida del niño. Se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (Bio-Rad VARIANT^{ns} System)

en Laboratorio de Referencia de Valladolid, detectándose fenotipos S, C, D, E o asociados a cualquier otra cadena de hemoglobina anómala sin tipificar.

Resultados. Se incluyeron en el estudio 18.998 recién nacidos durante ese periodo, con un total de 18.975 muestras analizadas (99,8%). Se detectaron un total de 94 muestras positivas, con 1 resultado coincidente con fenotipo FS (1/18.975), 61 para fenotipo FAS (1/311), 14 FAC (1/1.355), 2 FAD (1/9.487), 1 FC (1/18.975), 11 FAX (1/1.725), y 4 FAXX (1/4.743). Del total de niños, no se realizó cribado en 23 recién nacidos, debido a fallecimiento en las primeras horas o traslado antes de las 48 horas de vida. En la gran mayoría de los casos, al menos uno de los padres fue de procedencia extranjera.

Conclusiones. El diagnóstico precoz de drepanocitosis permite disminuir la morbi-mortalidad de los pacientes, por lo que es importante que sea incluido en el programa de cribado neonatal. Por el momento, se está realizando un adecuado seguimiento de los pacientes.

Palabras clave: Hemoglobinopatías; Drepanocitosis; Cribado neonatal; Castilla y León.

ABSTRACT

Introduction. Sickle cell disease is an autosomal recessive hereditary disease that constitutes one of the most frequent genetic alterations in the Northeast of Europe. The second-

Correspondencia: Dr. José Manuel Marco Sánchez. C/ Carniceros 2, 1º C. 37002 Salamanca.
Correo electrónico: jm.marcosanchez@gmail.com

© 2021 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

ary complications in the homozygous patients are frequent during the first three years of life, and due to it, this condition has been included within the diseases targeted for neonatal screening of Castilla y Leon (CyL) since 12 July 2017. With that in mind, it is aimed to detect those patients who would benefit from an early diagnosis and treatment.

Objectives. To calculate the incidence of hemoglobin diseases S, C, D, E or other abnormal hemoglobin chain, in all live newborn in CyL from the onset of the screening program until 12 October 2018 (15 months), determining gender, place of origin of the father and mother, hospital where born and phenotype found in the different patients.

Material and methods. A retrospective and descriptive study of the patients with neonatal screening for pathological hemoglobin disease in the Regional Community of Castilla y León, from 17 July 2017 to 12 October 2018. The blood sample was obtained from the heel test conducted in the maternity wards systematically, beginning at 48 hours of life of the child. It was analyzed during rapid resolution liquid chromatography (Bio-Rad VARIANT^{ns} System) in the Reference laboratory of Valladolid, detecting the S, C, D, E or phenotypes or those associated to any other non-typified abnormal hemoglobin chain.

Results. A total of 18,998 newborns were enrolled in the study during this period, with a total of 18,975 samples analyzed (99.8%). A total of 94 positive samples were detected, with 1 result coinciding with FS phenotype (1/18,975), 61 for FAS phenotype (1/311), 14 FAC (1/1,355), 2 FAD (1/9,487), 1 FC (1/18,975), 11 FAX (1/1,725), and 4 FAXX (1/4,743). No screening was conducted in 23 newborns out of all the children, due to death in the first hours or transfer prior to 48 hours of life. In most of the cases, at least one of the parents were of foreign origin.

Conclusions. The early diagnosis of drepanocytosis makes it possible to decrease the morbidity-mortality of the patients, so that it is important for this to be included in the neonatal screening program. At present, adequate follow-up of the patients is being performed.

Keywords: Hemoglobin diseases; Drepanocytosis; Neonatal screening; Castilla y Leon.

INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías estructurales se definen como alteraciones cualitativas de alguna de las cadenas de globina^(1,2), con la consiguiente formación de una molécula de hemoglobina (Hb) anómala. Este cambio de conformación condiciona una inestabilidad de la molécula y un aumento

de su tendencia a la desnaturalización y precipitación ante alteraciones en la solubilidad, oxigenación y temperatura sanguíneas. De herencia autosómica recesiva, son consideradas las alteraciones monogénicas sanguíneas más frecuentes. Su frecuencia es relativamente elevada en la población mundial y se estima que alrededor de 250 millones de personas (4,5%) son portadoras de un gen de la Hb potencialmente patológico.

Se distingue a los portadores heterocigotos de una sola mutación en el locus de la globina, que permanecerán sanos durante toda su vida, de los pacientes homocigotos o dobles heterocigotos, que padecerán la sintomatología característica de la enfermedad⁽³⁾. Se han descrito más de 400 variantes estructurales, siendo las más conocidas la hemoglobina S, C, D o E. En la mayoría de ocasiones, los tipos C, D o E no producirán trastorno alguno al paciente. Sin embargo, los homocigotos pueden caracterizarse clínicamente por una ligera anemia hemolítica crónica y leve esplenomegalia, sin precisar tratamiento en ningún momento de su vida.

La anemia falciforme, o forma homocigota de Hb S, constituye la hemoglobinopatía estructural más frecuente y de mayor interés clínico. Cada año nacen unos 300.000 niños afectados por dicho problema⁽²⁾. Representa el error congénito más común^(3,4) en algunas poblaciones de África, Asia, Caribe, América Central y América del Sur⁽¹⁾, y es un problema de salud emergente en España⁽⁵⁾.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad suelen comenzar a los 4-6 meses de vida⁽²⁾ (cuando empieza a disminuir la Hb fetal (Hb F) del paciente y es sustituida por la Hb S). En términos generales, los pacientes homocigotos presentan anemia crónica asociada a episodios de hemólisis y oclusión vascular. Igualmente, los enfermos presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones, así como un elevado riesgo de sepsis, por la progresiva asplenia funcional. En cuanto al tratamiento, principalmente va encaminado a prevenir las complicaciones específicas de la enfermedad, mediante la profilaxis con penicilina oral desde los 3 meses de edad y las vacunaciones anuales (especialmente neumococo, *H. influenza* y meningococo).

La hidroxiurea es un citostático que ha demostrado beneficios importantes debido a que induce un aumento de Hb F y puede ser de utilidad en la mayoría de los pacientes. A pesar de no ser un tratamiento curativo, mejora la calidad de vida y probablemente reduzca las complicaciones a largo plazo⁽⁶⁾. El trasplante de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento curativo.

Como ya se refirió, la clínica y complicaciones son más frecuentes durante los primeros 3 años de vida⁽²⁾ y, por tanto, la detección y diagnóstico precoz de la drepanocitosis reduce de manera significativa su morbimortalidad.

Debido al incremento cada vez mayor de los flujos migratorios, estamos actualmente ante una situación en la que están aumentando distintas variantes de hemoglobina en zonas geográficas donde tradicionalmente no existían⁷. En 2009 los profesionales sanitarios españoles implicados en cribado neonatal publicaron un documento de consenso nacional que justificaba la detección precoz de hemoglobinopatías, con un nivel de evidencia científica I y una fuerza de recomendación A⁽³⁾. Por este motivo, desde hace algunos años la anemia falciforme se ha ido incorporando progresivamente como parte de los programas de cribado del recién nacido en algunas comunidades autónomas de nuestro país. En el caso de Castilla y León, desde el 12 de julio de 2017 se ha incluido dicha enfermedad.

La Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica de Salamanca constituye la Unidad Clínica de Referencia Avanzada de todos los resultados positivos, con Unidades Clínicas en Burgos, Valladolid y León (Fig. 1). Burgos se encarga de confirmar y seguir sus resultados y los de Soria, Valladolid sus resultados y los de Segovia y Palencia, y por último Salamanca se encarga de confirmar y seguir sus resultados, los de Zamora y los de Ávila. León representa la cuarta Unidad Clínica.

El objetivo principal de este cribado neonatal es identificar aquellos recién nacidos afectados de drepanocitosis, que se beneficiarán de un diagnóstico y tratamiento precoz.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de los pacientes con cribado neonatal de hemoglobinopatías patológico, nacidos en la Comunidad Autónoma de Castilla y León desde el 12 de julio de 2017 (fecha de inicio del programa de cribado) al 12 de octubre de 2018. Las muestras de sangre se obtuvieron de la prueba del talón realizada en las maternidades de forma sistemática, a partir de las 48 horas de vida del niño. Se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (Bio-Rad VARIANTnbs System) en el Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Valladolid, detectándose fenotipos S, C, D, E o asociados a cualquier otra cadena de hemoglobina anómala sin tipificar (X). Se informó telefónicamente a los padres de la totalidad de las variantes de hemoglobina encontradas, siendo citados posteriormente en consulta de las correspondientes Unidades Clínicas.

El único criterio de inclusión en el estudio fue tener realizada la prueba del talón alrededor de las primeras 48 horas de vida.

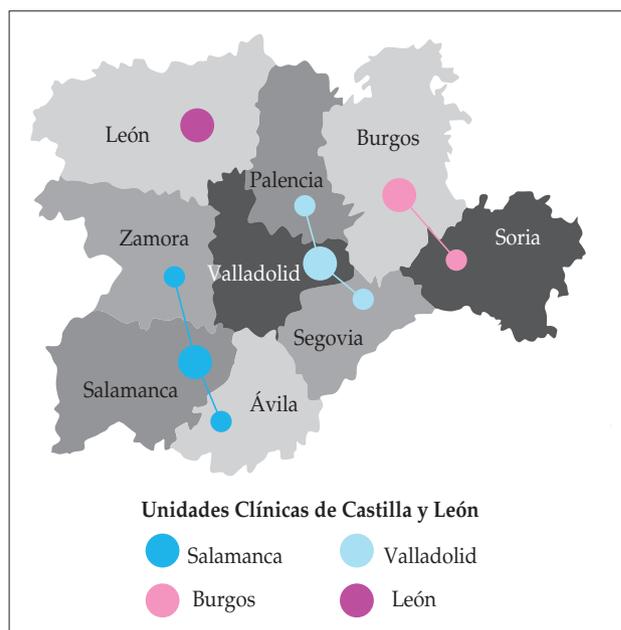


Figura 1. Unidades Clínicas de Castilla y León.

De las variables cualitativas se expresan la frecuencia absoluta (n), que refleja el número de casos en la población establecida durante el periodo de estudio, y la frecuencia relativa (%). Se calculó la incidencia acumulada expresada número de casos de cada fenotipo dividido entre las muestras que se testaron y reduciéndolo a una fracción con numerador de 1.

RESULTADOS

Durante los primeros 15 meses tras la implantación del cribado neonatal de hemoglobinopatías en Castilla y León nacieron 18.998 niños, realizándose el estudio a 18.975 (99,8%). Los 23 neonatos a los que no se hizo el cribado fueron recién nacidos fallecidos antes de las 24 horas de vida o trasladados a otro centro hospitalario fuera de la comunidad.

Se encontraron un total de 94 variantes de hemoglobina (4,95/1.000). Dos de los recién nacidos eran enfermos (un homocigoto de hemoglobina S y un homocigoto de hemoglobina C) y el resto portadores. En la tabla I se presentan los patrones de hemoglobina hallados.

Existe un predominio de varones de un 53% (50 recién nacidos) respecto a un 47% de mujeres (44 recién nacidas).

Se logró contacto telefónico con todas las familias, salvo con un portador de hemoglobinopatía C al que finalmente se

TABLA I. TABLA DE INCIDENCIAS.

	Incidencia (n)
Homocigoto de Hb S	1/18.975 (1)
Heterocigoto de Hb S	1/311 (61)
Heterocigoto de Hb C	1/1.355 (14)
Heterocigoto de Hb D	1/9.487 (2)
Homocigoto de Hb C	1/18.975 (1)
Heterocigoto de Hb anómala no identificada	1/1.725 (11)
Heterocigoto con dos picos de Hb anómala no identificada	1/4.743 (4)

envió carta por correo ordinario comunicándole el resultado. Los niños y sus padres fueron citados aproximadamente al mes de vida a consulta programada en su Unidad Clínica

de confirmación. La provincia de procedencia de los mismos se detalla en la figura 2.

Los padres portadores pertenecían a 18 países diferentes. En 18 de los casos (19,1%) ambos padres eran españoles, mientras que en 76 (85,9%) al menos uno era de procedencia extranjera con un total de 140 padres foráneos. Respecto a la nacionalidad de los mismos, los dos continentes implicados fueron África, con predominio de Marruecos (16%) y Senegal (11%), y América, con mayor prevalencia de República Dominicana (21%) (Fig. 3).

Ninguno de los padres era homocigoto. En lo que respecta a la drepanocitosis, no se han encontrado falsos positivos, confirmando el estado de portador en, al menos, uno de los progenitores. La provincia de origen y el número de los distintos recién nacidos portadores de drepanocitosis se muestran en la figura 4.

En uno de los recién nacidos portador de Hb S se detectó que ambos padres eran portadores, por lo que se hizo mayor hincapié en el consejo genético para futuros embarazos.

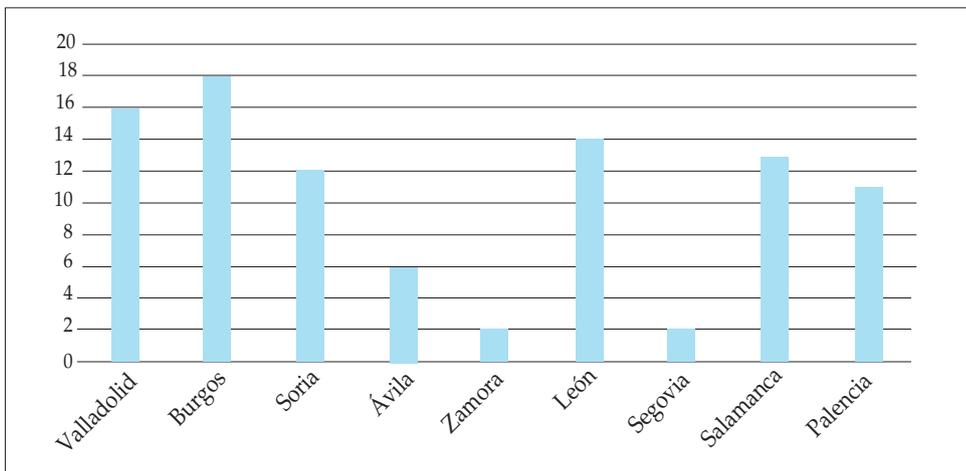


Figura 2. Provincia de procedencia de los recién nacidos con cribado neonatal.

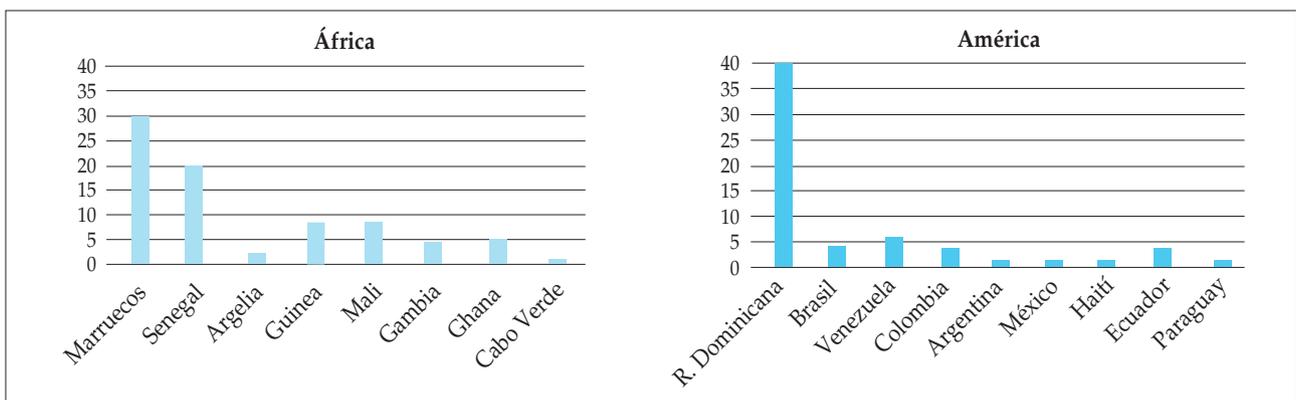


Figura 3. Países de procedencia de los padres extranjeros.

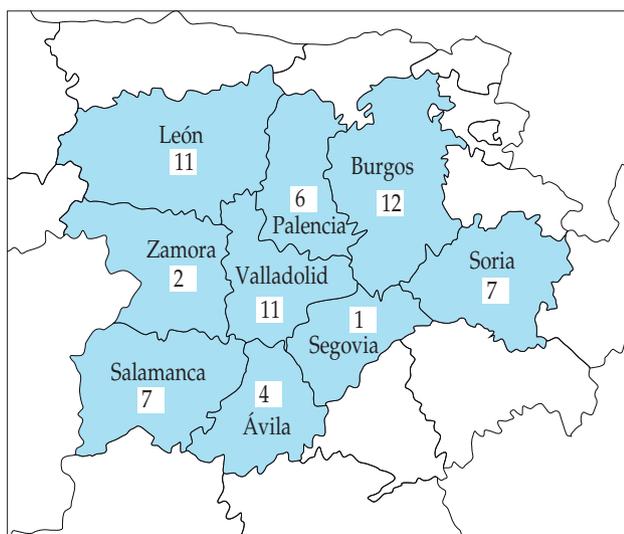


Figura 4. Total de portadores confirmados de drepanocitosis.

Además, se contactó de forma directa con su pediatra de Atención Primaria para informar del resultado.

El único paciente homocigoto de drepanocitosis inició tratamiento profiláctico con penicilina a los 2 meses de vida, como indica el protocolo de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP)⁽⁶⁾. En el paciente con hemoglobinopatía C en forma homocigota, patología que puede estar asociada a anemia hemolítica leve y esplenomegalia, se iniciaron controles periódicos.

DISCUSIÓN

Entre los criterios para que una enfermedad sea incluida dentro del cribado neonatal, se incluye el requisito de mostrar evidencia sobre la eficiencia o el coste-efectividad, contrastando los costes y los beneficios sanitarios del cribado frente al diagnóstico clínico.

Desde el año 2000, España ha presentado una de las mayores tasas de inmigración del mundo, apreciándose también un aumento progresivo en la incidencia de drepanocitosis, con la necesidad de desarrollar modelos de cuidados apropiados para su manejo. Aunque no existe evidencia directa de la eficacia de los programas de cribado neonatales para reducir la morbimortalidad en la edad pediátrica, sí que se ha demostrado que la profilaxis con penicilina reduce la incidencia de infecciones neumocócicas asociadas a las formas homocigotas en los niños. Esto otorga, de forma indirecta, evidencia de que el diagnóstico en las etapas iniciales se beneficia de la instauración temprana de la profilaxis. Esto

mismo sucede con la educación a los padres para identificar las complicaciones agudas en sus fases iniciales.

En España la incidencia de hemoglobinopatía S corresponde a las poblaciones de bajo riesgo, siendo Castilla y León una de las CCAA con una prevalencia estimada menor⁽²⁾. Un tema ya cuestionado es si resulta eficaz realizar el cribado de forma universal a toda la población valorando la posibilidad de un cribado selectivo en poblaciones con riesgo elevado^(8,9). Finalmente, en España se ha ido implementando el cribado universal en las diferentes CCAA.

Por un lado, el coste del programa es bajo principalmente porque aprovecha los mecanismos disponibles para el cribado neonatal de enfermedades metabólicas que se realizaba previamente⁽¹⁰⁾ en el Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León. Por otro lado, si se hiciera cribado dirigido, los niños en situación de riesgo en áreas de baja prevalencia tendrían menor cobertura que la que recibirían en un área de alta prevalencia. Igualmente, la interracialidad entre los padres es un hecho común y no es fácil definir un grupo de riesgo, lo que podría llevar a la no identificación de pacientes enfermos. Además, hay que tener en cuenta las consideraciones éticas de la definición de la raza como pretexto para la realización o no del estudio⁽³⁾.

Una de las principales dificultades encontradas en este primer año y medio de cribado en Castilla y León ha sido la gran dispersión geográfica. Los pacientes con prueba de talón positiva son citados a consulta en las Unidades Clínicas de Confirmación, lo que supone en muchos casos viajes fuera de la provincia de procedencia.

Otra complejidad fue la preocupación en los padres tras el contacto telefónico para informar del resultado alterado en el cribado y la necesidad de que acudan a una consulta hospitalaria, en muchas ocasiones fuera de su provincia cuando, en la mayoría de casos, no iba asociado a ninguna patología. Para facilitar la comprensión de las familias se envió una carta a Atención Primaria para informar del inicio del cribado y la posibilidad de que alguna de las familias acudiese a consultar. Estas dificultades se han asociado con la barrera idiomática en muchas de las familias. En un futuro puede resultar planteable la posibilidad de que los pacientes portadores sean valorados únicamente por su pediatra de Atención Primaria y sea él quien realice el consejo genético, como ocurre en otras comunidades.

Por otro lado, a pesar de que el principal objetivo del cribado es diagnosticar precozmente a aquellos recién nacidos afectados de una hemoglobinopatía clínicamente grave, incidentalmente se pueden descubrir portadores heterocigotos de hemoglobina no identificable sin ningún tipo de relevan-

cia clínica. En este sentido también nos encontramos con la incertidumbre de cómo actuar en esos casos, cuestionándose la posibilidad de realizar una secuenciación para determinar exactamente la mutación existente o dejar el estudio en ese momento por la probable poca trascendencia en el futuro del recién nacido.

Como conclusión, podríamos destacar que el cribado neonatal universal de drepanocitosis ha demostrado mejorar la morbilidad y mortalidad en otras comunidades autónomas donde se comenzó previamente. Actualmente, en Castilla y León se está realizando un adecuado control de los casos positivos. En el caso homocigoto detectado se ha comenzado la profilaxis con penicilina a los dos meses de vida y se está manteniendo un seguimiento estrecho. Resulta importante destacar el esfuerzo de muchas familias que, a pesar de las dificultades sociales, se desplazan lejos para el control.

BIBLIOGRAFÍA

- Dulín Iñiguez E, Cantalejo López MA, Cela de Julián ME, Galarón García P. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. *Anales de Pediatría*. 2003; 58: 146-55.
- Ruano-Ravina A, Jato-Díaz M, Cerdá-Mota T. Cribado neonatal de hemoglobinopatías. Una reflexión sobre su aplicación en España. *Med Clín*. 2006; 126: 337-40.
- Cela de Julián E, Dulín Iñiguez E, Guerrero Soler M, Arranz Leirado M, Galarón García P, Beléndez Bieler C, et al. Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid. *An Pediatr*. 2007; 66: 382-6.
- Piel FB, Steinberg HM, Rees DC. Sick cell disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1561-73.
- García Arias MB, Cantalejo López MA, Cela de Julián ME, Bravo Clouzet R, Galarón García P, Beléndez Bieler C. Enfermedad de células falciformes: registro de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. *An Pediatr*. 2006; 64: 78-84.
- Cela E, Cervera A, Rives S, et al. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). 2010.
- Ricard Andrés MP, Villegas A. Guía del manejo de las enfermedades falciformes. Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Grupo de Eritropatología. Madrid: Grupo de Acción Médica; 2009.
- Queiro Verdes T. Cribado neonatal de la anemia falciforme. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. 2013. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
- López-Escribano H, Vila Vidal M, Barceló Bennassar A, Riesco Prieto M, Ayllón Gatnau O. Cribado neonatal de anemia falciforme en la Comunidad Autónoma Balear. Estudio piloto anónimo no relacionado. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70: 429-33.
- Couce ML. El cribado neonatal en las enfermedades raras. *UAELM*; 2016.