

DUALIDAD EN ERITROPATOLOGÍA, DE LA ANEMIA A LA ERITROCITOSIS: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD FALCIFORME, Y ESTADO ACTUAL DE LA ERITROCITOSIS CONGÉNITA

Prevención en la enfermedad falciforme: diagnóstico prenatal y programa de cribado neonatal. ¿Cómo impactan en la enfermedad?

Paloma Ropero-Gradilla*, Sara Ferrer-Benito, Jorge M. Nieto, Miguel Gómez-Álvarez,
Fernando A. González-Fernández, Ana Villegas y Celina Benavente-Cuesta

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

La anemia falciforme o enfermedad de células falciformes (ECF) una enfermedad genética monogénica autosómica recesiva. Esta anemia es derivada de una transversión en el codón 6 (GAG>GTG) del gen β globina (HBB: c.20A>T), lo que provoca la sustitución de valina por ácido glutámico en la posición 6 de la cadena β de globina. Esto da como resultado una molécula de hemoglobina defectuosa (HbS) que puede agregarse y formar polímeros con moléculas de hemoglobina adyacentes cuando está desoxigenada. Como consecuencia, los glóbulos rojos se dañan por la HbS polimerizada. Los ciclos repetidos de polimerización-despolimerización dañan el citoesqueleto y la membrana celular de los eritrocitos, lo que lleva a una disminución de la vida útil de los eritrocitos que se manifiesta clínicamente como hemólisis. También hay un flujo defectuoso de glóbulos rojos en la microcirculación que origina la oclusión de capilares y vénulas. Los fenómenos hemolíticos y vasooclusivos dan lugar a remodelación vascular y complicaciones de los grandes vasos. Los pacientes con ECF presentan una enfermedad sintomática, con infartos crónicos y agudos en órganos y tejidos, episodios de dolor intenso, infartos cerebrales, esplenomegalia o asplenia, episodios hemolíticos masivos y síndrome torácico agudo, con riesgo de muerte prematura.

La ECF es una de las enfermedades genéticas más prevalentes, que en todo el mundo afecta cada año a más de 600.000 recién nacidos, mayoritariamente en África. En la Unión Europea se estima que

la prevalencia de la ECF en los 27 Estados miembros es de aproximadamente 1/150. En España, en el Registro Sickle Cell Disease (SCD) hay inscritos más de 1800 casos. Las tasas de morbilidad y mortalidad en los niños afectados, sobre todo en los países de África subsahariana, son muy altas, mientras que en países más desarrollados o con mayores ingresos los resultados han mejorado mediante la implementación de medidas preventivas tempranas y mejoras en la atención integral. Es decir, la prevención, el diagnóstico prenatal y los programas de cribado neonatal son cruciales para el manejo de la enfermedad¹⁻⁴.

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal ofrece a las parejas que van a tener un hijo información certera y rápida sobre la salud genética del feto, permitiéndoles tomar decisiones informadas. Este proceso ofrece una opción para los padres de interrumpir el embarazo en un periodo temprano en caso de resultado positivo, y prepararlos psicológicamente y médicamente para la llegada del hijo cuando el aborto no es una opción. El diagnóstico prenatal es una herramienta vital para identificar la ECF antes del nacimiento. Este diagnóstico se puede realizar mediante técnicas invasivas, tales como:

- Amniocentesis: se realiza entre las semanas 15 y 20 de gestación, y consiste en extraer una pequeña cantidad del líquido amniótico que rodea al feto para analizar su ADN.

*Correspondencia:

Paloma Ropero-Gradilla

E-mail: paloma.ropero@esalud.madrid.org

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recibido: 21-08-2024

Aceptado: 28-08-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000026

Disponible en internet:

Sangre. 2024;43(Supl 2):143-147

www.revistasangre.com

– Biopsia de vellosidades coriónicas: se puede realizar entre las semanas 10 y 13 de gestación, y consiste en tomar una muestra de tejido de la placenta para el análisis genético.

Ambos procedimientos, al ser invasivos, tienen un pequeño riesgo de aborto espontáneo, lo que lleva a algunos padres a rechazar el diagnóstico prenatal⁵⁻⁷. Debido a estos riesgos se ha desarrollado el diagnóstico prenatal no invasivo, que consiste en extraer una muestra de sangre materna y analizar el ADN libre fetal circulante para determinar el genotipo del feto⁸⁻¹¹.

Detectar la condición de ECF en una etapa temprana del embarazo ofrece a los padres varias opciones, como la planificación médica y la toma de decisiones informadas sobre el futuro del embarazo. Uno de los principales beneficios del diagnóstico prenatal es la oportunidad de intervenir tempranamente. Aunque no hay una cura definitiva para la ECF, conocer el estado del feto permite a los padres prepararse mejor para los desafíos futuros y comenzar un plan de tratamiento tan pronto como nazca el niño. Esto puede incluir educación sobre la enfermedad, preparación para posibles complicaciones y, en algunos casos, considerar opciones de tratamiento prenatal experimental.

Identificación temprana de la enfermedad de células falciformes

El diagnóstico prenatal permite detectar la ECF en etapas tempranas del desarrollo fetal. Esto es crucial, ya que brinda a los padres y a los médicos tiempo para planificar y tomar decisiones informadas sobre el manejo del embarazo. De hecho, conocer de antemano que el feto tiene ECF permite a los padres prepararse emocionalmente y en aspectos logísticos para las necesidades especiales del recién nacido¹².

Planificación del manejo del embarazo

Las mujeres embarazadas con un diagnóstico prenatal de ECF en el feto pueden recibir atención prenatal especializada, que incluye visitas más frecuentes al obstetra, evaluaciones detalladas del desarrollo fetal y monitorización de posibles complicaciones. En algunos casos, conocer el estado del feto puede justificar intervenciones médicas específicas.

Durante este periodo, los padres pueden recibir asesoramiento genético para entender mejor la enfermedad, sus implicaciones y las opciones reproductivas futuras.

Todo ello es muy útil para evaluar el riesgo de tener futura descendencia con ECF¹³.

Planificación del parto

Con un diagnóstico prenatal de ECF, los padres y los médicos pueden planificar el parto en un hospital que tenga una unidad neonatal avanzada, con un equipo médico (neonatólogos y hematólogos) con experiencia en el manejo de recién nacidos con ECF, para planificar los cuidados posnatales, como la profilaxis con antibióticos, las vacunaciones y el seguimiento especializado para prevenir infecciones y otras complicaciones¹⁴.

Beneficios para la familia

Tener un diagnóstico prenatal reduce la incertidumbre y el estrés asociados con la falta de información sobre la salud del bebé. Los padres pueden organizarse, tanto emocionalmente como en los aspectos logísticos, para enfrentarse a los desafíos que la ECF pueda presentar.

Por último, con un diagnóstico temprano, las familias pueden acceder a recursos de apoyo, grupos de pacientes y programas educativos que les ayudarán a manejar la enfermedad de manera más efectiva¹⁵.

Implicaciones éticas y sociales

El diagnóstico prenatal brinda a los padres la opción de tomar decisiones informadas sobre continuar o no con el embarazo en función de la salud del feto y sus propias circunstancias. Así, la identificación temprana y la planificación adecuada pueden reducir la carga económica a largo plazo, al prevenir complicaciones graves y hospitalizaciones recurrentes, mejorando así la calidad de vida del niño y de la familia.

Programa de cribado neonatal

El cribado neonatal para la ECF es una práctica estándar en muchos países, que ha demostrado ser eficaz en la reducción de la mortalidad infantil asociada con la enfermedad. Este cribado se realiza poco después del nacimiento, generalmente mediante una simple punción en el talón del recién nacido para obtener una muestra de sangre entre las 48 y 72 horas de vida. Esta muestra se utiliza para detectar una serie de trastornos metabólicos y genéticos, incluida la ECF.

El cribado de la ECF se oferta a todos los recién nacidos 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.

La prueba de cribado de la ECF consiste en la determinación de variantes de hemoglobina en una muestra de sangre impregnada en papel. Existen dos estrategias: cribado selectivo, en el que se tiene en cuenta la ascendencia étnica de cada recién nacido y se limita a los bebés cuyos padres pertenecen a grupos étnicos de riesgo, y cribado universal, el cual se ofrece a toda la población de recién nacidos independientemente de su origen familiar. A pesar de ser ambas coste-efectivas, en España está indicado el cribado universal, ya que se consigue una mayor detección de casos y una mayor disminución de la mortalidad en la edad pediátrica.

El cribado neonatal en España es un programa nacional que se lleva a cabo en las 17 comunidades autónomas y en las dos ciudades autónomas. Estas tienen cierta flexibilidad en la gestión del programa, pero todas siguen las directrices establecidas en el ámbito nacional para asegurar la uniformidad en los resultados^{16,17}.

El programa de cribado neonatal cuenta con una red de laboratorios de referencia para la confirmación diagnóstica de los casos que han tenido una prueba de cribado alterada, así como con unidades clínicas de referencia para un adecuado tratamiento, asesoramiento y seguimiento de los casos confirmados.

El objetivo es garantizar que los casos positivos detectados estén en tratamiento antes de que se haya manifestado clínicamente la enfermedad, antes del mes de vida.

Beneficios del cribado neonatal

- Detección temprana y prevención de complicaciones: la ECF puede causar complicaciones graves desde los primeros meses de vida, y la detección temprana permite iniciar un tratamiento preventivo inmediato, como la administración de antibióticos profilácticos y la vacunación adicional, lo que reduce de manera significativa el riesgo de infecciones graves y otras complicaciones.
- Intervenciones médicas tempranas: los niños diagnosticados con ECF a través del cribado neonatal son referidos a especialistas para un seguimiento regular, que incluye exámenes médicos frecuentes, pruebas de laboratorio y la implementación de tratamientos

específicos para prevenir y manejar las crisis de dolor y otros problemas relacionados con la enfermedad.

- Educación y apoyo a las familias: las familias de los niños diagnosticados reciben asesoramiento genético y apoyo educativo sobre la enfermedad, no solo de los facultativos, sino también de las asociaciones de pacientes, como la Asociación Española de Enfermedad Falciforme (ASAFE). Esto les permite comprender mejor la condición de su hijo, las opciones de tratamiento disponibles y cómo manejar las posibles complicaciones.
- Mejora de la calidad de vida: la identificación temprana y el manejo adecuado de la ECF mejoran considerablemente la calidad de vida de los niños afectados, ya que el tratamiento precoz y las intervenciones médicas oportunas pueden prevenir daños a órganos y complicaciones graves, mejorando el bienestar general del niño. De igual modo, las intervenciones preventivas y el manejo proactivo (donde se anticipan y previenen las complicaciones en lugar de solo tratarlas cuando ocurren) de la ECF reducen la frecuencia y la duración de las hospitalizaciones, lo que mejora la calidad de vida del niño y reduce la carga sobre el sistema de salud.
- Identificación de subproductos, portadores de HbS (HbS/HbA) y β -talasemia mayor: aunque la detección de portadores no es un objetivo del programa de cribado neonatal, su detección incidental se debe informar a las familias para ofrecerles asesoramiento genético. Esta identificación es un potencial instrumento para el control futuro de la enfermedad. En el caso de la β -talasemia mayor, se debe informar a la familia de un diagnóstico de sospecha con el fin de asesorarles y prepararles para el cuidado de un niño enfermo¹⁸.

Impacto en la salud pública

- Reducción de la mortalidad infantil: el cribado neonatal ha demostrado ser efectivo en la reducción de la mortalidad infantil asociada a la ECF. La administración temprana de tratamientos profilácticos con penicilina, la vacunación especializada y la monitorización continua de los niños han llevado a una disminución significativa de las muertes causadas por infecciones y otras complicaciones graves¹⁹.
- Recopilación de datos epidemiológicos: el cribado neonatal proporciona datos sobre la prevalencia de la ECF en España, lo cual supone una información crucial para planificar y desarrollar políticas de salud

pública, programas de investigación y estrategias de prevención. La prevalencia estimada de la ECF en España es de aproximadamente 1,4-2,1 casos por cada 10.000 recién nacidos, aunque estas cifras pueden variar según la región y el perfil demográfico. Esta prevalencia es relativamente baja en comparación con algunos países africanos y del Mediterráneo, donde la prevalencia es mayor; sin embargo, es importante en contextos específicos debido a la migración y la presencia de comunidades con alta prevalencia. En el último informe de evaluación del programa de cribado neonatal en España, publicado por el Ministerio de Sanidad en abril de 2024, se recogen los datos del año 2021 y se detectaron 72 casos nuevos de ECF en el ámbito nacional. Desde su implementación, en el año 2002, se han identificado 592. El número de pacientes con ECF aumentó significativamente hace 10-15 años como resultado de la inmigración, pero parece que en los últimos años se ha estabilizado¹⁶.

- Mejor utilización de los recursos de salud: los programas de cribado neonatal optimizan la utilización de recursos de salud al enfocar las intervenciones en los recién nacidos que más las necesitan.
- Concienciación y educación: la implementación de los programas de cribado neonatal ha aumentado la concienciación sobre la ECF entre los profesionales de la salud y en la población en general. Los programas educativos y las campañas de concienciación han contribuido a una mejor comprensión de la enfermedad y a reducir el estigma asociado a ella²⁰⁻²².

Desafíos del cribado neonatal

- Seguimiento y continuidad del cuidado: asegurar un seguimiento continuo y un manejo integral de los niños diagnosticados con ECF es esencial para maximizar los beneficios del cribado neonatal. Esto requiere la coordinación entre diferentes niveles de atención sanitaria y la disponibilidad de recursos adecuados.
- Consideraciones éticas y culturales: la implementación del cribado neonatal también plantea desafíos éticos y culturales, pues es importante respetar las creencias y los valores de las familias al tiempo que se proporciona información clara y comprensible sobre los beneficios y las limitaciones del cribado y del tratamiento.

Conclusiones

Superar los desafíos en la implementación del diagnóstico prenatal y el programa de cribado neonatal para la ECF requiere un enfoque multifacético que aborde el acceso a pruebas genéticas, optimice los recursos disponibles y aumente la educación de los pacientes y de la comunidad. Es crucial que los programas de cribado neonatal sean aplicados de manera uniforme en todo el país, mejorar la educación y la concienciación comunitarias, y establecer un seguimiento y un manejo eficaces de la enfermedad para asegurar que todos los pacientes reciban la mejor atención posible.

El diagnóstico prenatal y el programa de cribado neonatal son herramientas esenciales en la lucha contra la ECF. La combinación de estas estrategias no solo mejora los resultados de salud de los pacientes, sino que también reduce la carga emocional y económica sobre las familias y los sistemas de salud. La implementación de programas de educación y cribado puede transformar significativamente el panorama de esta enfermedad, permitiendo una mejor calidad de vida para quienes la padecen.

Bibliografía

1. Epstein FH, Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1997;337:762-9.
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376:2018-31.
3. Maakaron JE. Sickle cell anemia. *Medscape*; 2020. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/205926-overview?form=fpf>.
4. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med*. 2013;10:e1001484.
5. Kozłowski P, Knippel A, Stressig R. Individual risk of fetal loss following routine second trimester amniocentesis: a controlled study of 20,460 cases. *Ultraschall Med*. 2008;29:165-72.
6. Mujezinovic F, Alfrevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2007;110:687-94. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2008;111:779.
7. Ropero P, González FA, Hernández A, Sánchez H, Cela E, Villegas A. Diagnóstico prenatal de hemoglobinopatías y talasemias. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:53-6.
8. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997;350:485-7.
9. Lo YM, Chan KC, Sun H, Chen EZ, Jiang P, Lun FM, et al. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med*. 2010;2:61ra91.
10. Hanson B, Scotchman E, Chitty LS, Chandler NJ. Non-invasive prenatal diagnosis (NIPD): how analysis of cell-free DNA in maternal plasma has changed prenatal diagnosis for monogenic disorders. *Clin Sci (Lond)*. 2022;136:1615-29.
11. Lench N, Barrett A, Fielding S, McKay F, Hill M, Jenkins L, et al. The clinical implementation of non-invasive prenatal diagnosis for single-gene disorders: challenges and progress made. *Prenat Diagn*. 2013;33:555-62.
12. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1561-73.
13. Smith-Whitley K. Complications in pregnant women with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019:359-66.
14. Wilson S, Ellsworth P, Key NS. Pregnancy in sickle cell trait: what we do and don't know. *Br J Haematol*. 2020;190:328-35.

15. Kambasu DM, Rujumba J, Lekuya HM, Munube D, Mupere E. Health-related quality of life of adolescents with sickle cell disease in sub-Saharan Africa: a cross-sectional study. *BMC Hematol.* 2019;19:9.
16. Grupo de trabajo de cribado neonatal. Ponencia de cribado poblacional. Protocolo de cribado neonatal de anemia falciforme. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoNeonatal/enfermedadesEndocrinoMetabolicas/docs/Protocolocribadoneonatal_anemiaFalciforme.pdf.
17. Cela E, Bellón JM, de la Cruz M, Beléndez C, Berruero R, Ruiz A, et al. National registry of hemoglobinopathies in Spain (REPHem). *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(7).
18. Lobitz S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Backman Johansson C, et al. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol.* 2018;183:648-60.
19. 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;58:309-18.
20. Public Health England. NHS sickle cell and thalassaemia screening programme. handbook for laboratories. Updated 2017. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/sickle-cell-and-thalassaemia-screening-handbook-for-laboratories>.
21. Panepinto JA, Magid D, Rewers MJ, Lane PA. Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr.* 2000;136:201.
22. 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>.