

Cribado neonatal de la anemia falciforme

Neonatal screening for sickle cell disease

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Cribado neonatal de la anemia falciforme

Neonatal screening for sickle cell disease

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Cribado neonatal de la anemia falciforme / Teresa Queiro Verdes. — Santiago de Compostela : Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.

1 archivo pdf. – (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO (MSSSI): 680-13-060-5

Depósito legal: C 1270-2013

1. Anemia de Células Falciformes 2. Tamizaje masivo 3. Evaluación de la Tecnología Biomédica I. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t) II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Dirección: Marisa López-García

Autoría: Teresa Queiro Verdes

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Profesor Novoa Santos, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

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.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa por la Dra. Carmen Barona Vilar, Jefa de Sección de Salud Perinatal del Servicio de Salud Infantil y de la Mujer de la Consellería de Sanitat de la Generalitat Valenciana. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia agradece su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Fecha de edición: mayo 2013

Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

NIPO (MSSSI): 680-13-060-5

Depósito Legal: C 1270-2013

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Cribado neonatal de la anemia falciforme

Neonatal screening for sickle cell disease

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Abreviaturas	9
Lista de tablas	11
Resumen	13
Summary	17
1. Introducción	21
1.1 Programas de cribado neonatal de enfermedades congénitas	22
1.2 Programa de cribado neonatal de la anemia falciforme	24
2. Objetivo	35
3. Método	37
3.1 Búsqueda bibliográfica	37
3.2 Criterios de selección de los estudios	37
3.3 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios	37
4. Resultados de la revisión sistemática	39
4.1. Búsqueda de la literatura	39
4.2. Eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes	39
4.3. Evidencia indirecta de la efectividad del cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes	40
4.4. Estudios sobre resultados de los programas de cribado	41
4.5. Estudios sobre incidencia de enfermedad de células falciformes en programas de cribado neonatal	44
5. Discusión	49
5.1. Discusión del método	49
5.2. Eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes	52

6. Conclusiones y recomendaciones	59
6.1. Conclusiones	59
6.2. Recomendaciones	61
7. Bibliografía	63
8. Anexos	69
Anexo 1. Principios del cribado	69
Anexo 2. Recomendaciones sobre aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras del Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER)	71
Anexo 3. Protocolos y estrategias de búsqueda	75
Anexo 4. Nivel de evidencia	81
Anexo 5. Revisiones sistemáticas incluidas en el apartado de eficacia/ efectividad y seguridad	83
Anexo 6. Estudios primarios sobre programas de cribado neonatal de enfermedad de células falciformes	93

Abreviaturas

ACV: Accidente cerebro-vascular

ADN: ácido desoxirribonucleico

CA: Comunidad Autónoma

CCAA: Comunidades Autónomas

CDC: (*Centers for Diseases Control and Prevention*) centros para el control y prevención de enfermedades de los EUA.

EUA: Estados Unidos de América

Hb: Hemoglobina

HbS: Rasgo falciforme

Hib: *Haemophilus influenzae*

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución

IEF: Enfoque isoeléctrico

IIER: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras

MS/MS: espectrometría de masas en tándem

OMS: Organización Mundial de la Salud

RS: revisión sistemática

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

Nota: En este informe de evaluación se utilizan de forma universal los términos:

- niños, neonatos y recién nacidos, que incluye a niños y niñas, neonatos y neonatas, recién nacidos y recién nacidas.
- padres y progenitores, que incluyen a padres y madres; además en estos términos también quedan incluidos los tutores y tutoras legales.

Lista de tablas

Tabla 1: Manifestaciones clínicas de la anemia falciforme 29

Tabla 2: Criterios de selección de los estudios 38

Tabla 3. Mortalidad en los programas de cribado neonatal de anemia falciforme . 44

Tabla 4: Incidencia de enfermedad de células falciformes en programas de
cribado neonatal 48

Resumen

Introducción. La enfermedad de células falciformes (o drepanocitosis) es una patología sistémica producida por una alteración genética de la hemoglobina que se transmite por herencia autosómica recesiva. Se presenta más frecuentemente en áreas geográficas en las que la malaria es endémica, aunque este patrón geográfico ha variado con los recientes flujos migratorios. En España la incidencia estimada de la enfermedad de células falciformes es baja. Las manifestaciones clínicas dependen del genotipo y de la edad. En las formas más graves el cuadro clínico puede iniciarse en los primeros meses de vida y producir una elevada mortalidad, debida principalmente a las infecciones por gérmenes encapsulados. El objetivo del cribado neonatal de enfermedad de células falciformes es iniciar el tratamiento antibiótico profiláctico precozmente para reducir la incidencia y la mortalidad de la infección neumocócica asociada a la drepanocitosis en la edad pediátrica.

Objetivo. Evaluar la eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de enfermedad de células falciformes.

Método. Actualización de un informe de evaluación realizado por avalia-t en 2004. Revisión sistemática de la literatura científica. La búsqueda se realizó en bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas, en bases de datos generales y de proyectos de investigación en curso. Se realizó una búsqueda complementaria sobre la prevención de la infección neumocócica infantil (profilaxis antibiótica y vacunación). La lectura crítica de la literatura fue realizada por un único revisor.

Resultados. Se encontraron 2 revisiones sistemáticas sobre el cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes que concluyen que el cribado se apoya en la evidencia procedente de estudios observacionales y en la evidencia indirecta de un ensayo clínico controlado aleatorio. Se ha resaltado la necesidad de nuevas investigaciones sobre métodos alternativos de cribado, que identifiquen exclusivamente hemoglobinopatías clínicamente relevantes, y sobre prácticas de *counselling*, que minimicen los efectos negativos de comunicar el estado de portador. Dentro de la evaluación de la prevención de la infección neumocócica en la enfermedad de células falciformes, en el metanálisis sobre la profilaxis antibiótica se ha encontrado una incidencia significativamente inferior de infección neumocócica en el grupo con profilaxis antibiótica, en menores de 5 años. La revisión sistemática sobre vacunación antineumocócica concluye que la vacuna antineumocócica conjugada ha demostrado su seguridad y eficacia en población sana y que no hay

estudios específicos en personas con enfermedad de células falciformes. Se han recuperado 5 series de casos que describen los resultados del cribado en poblaciones con bajo riesgo de enfermedad de células falciformes.

Conclusiones y recomendaciones

- El objetivo de un programa de cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes es la detección de la enfermedad en una etapa presintomática, para instaurar un tratamiento temprano, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad producida por la enfermedad de células falciformes en la infancia. El tratamiento temprano propuesto se basa en dos pilares: la prevención de la infección neumocócica (con profilaxis antibiótica y vacunación neumocócica) y la educación sanitaria de los padres para identificar las complicaciones agudas en su fase inicial.
- No existe evidencia directa, basada en estudios comparativos, de la eficacia de los programas de cribado neonatales para reducir la morbilidad o mortalidad de la enfermedad de células falciformes en la edad pediátrica.
- Existe evidencia, basada en estudios de buena calidad, de que la profilaxis con penicilina reduce la incidencia de infecciones neumocócicas asociadas a la anemia falciforme homocigótica en la edad pediátrica, lo que proporciona la evidencia indirecta de que los niños diagnosticados en la etapa presintomática se benefician de la instauración temprana de la profilaxis antibiótica.
- No se conoce el impacto a largo plazo del cribado neonatal sobre las complicaciones crónicas multiorgánicas de la anemia falciforme.
- En registros poblacionales, se ha descrito una reducción significativa de la mortalidad por drepanocitosis en la edad pediátrica a lo largo del tiempo, pero no puede establecerse formalmente la contribución del cribado neonatal a esta mejora del pronóstico.
- Las técnicas actuales de detección de hemoglobinopatías han mostrado su validez, con una sensibilidad y una especificidad muy elevadas, pero detectan tanto síndromes drepanocíticos mayores como el estado de portador de rasgo falciforme y otras alteraciones de la hemoglobina sin relevancia clínica o cuya relevancia clínica se desconoce.
- La detección de portadores de rasgo falciforme no es un objetivo de los programas de cribado neonatal. Para unos investigadores es un beneficio, que permite el consejo genético a los padres, y para otros supone un efec-

to adverso del cribado, ya que el niño no recibe beneficios de la detección precoz y puede presentar potenciales daños psicosociales (estigmatización, discriminación, baja autoestima...).

- La anemia falciforme es una enfermedad hereditaria, con un claro patrón étnico, que afecta principalmente a personas con origen en regiones en las que la malaria era endémica aunque, debido a las migraciones, ha aumentado en otras regiones, como Europa y América del Norte.
- En España no existen datos sobre la prevalencia real de la enfermedad de células falciformes. Existe una estimación global, basada en los flujos migratorios, que clasifica a España en el grupo de países con bajo riesgo de incidencia de anemia falciforme, pero la distribución de los inmigrantes es muy variable en las diferentes comunidades autónomas.
- La efectividad y la razón de coste-efectividad del cribado de anemia falciforme depende de la prevalencia de la enfermedad.
- El cribado neonatal universal no es coste-efectivo en regiones con baja prevalencia de anemia falciforme. El cribado selectivo en población de riesgo, según su origen étnico, es una estrategia de cribado coste-efectiva en regiones con baja prevalencia, aunque reduce la efectividad del cribado debido a la clasificación inadecuada del riesgo del recién nacido.
- En España existen cuatro programas de cribado neonatal universal de drepanocitosis, que se integran dentro de los programas neonatales de enfermedades congénitas.
- Antes de decidir la puesta en marcha de un programa de cribado neonatal debería conocerse o estimarse adecuadamente la incidencia esperada de la anemia falciforme en neonatos en las diferentes comunidades autónomas.
- Se recomienda la realización de estudios de coste-efectividad en el contexto de las comunidades autónomas para definir la estrategia de cribado más adecuada (universal, selectiva). Además es necesario sopesar la factibilidad y la aceptabilidad de cada una de las estrategias de cribado.
- Los programas de cribado neonatal deberían establecer un protocolo de garantía de calidad que permitiera monitorizar y evaluar sus resultados, para garantizar la instauración temprana de las medidas preventivas y el seguimiento de todos los niños diagnosticados en el programa de cribado.

Summary

Introduction. Sickle-cell anaemia is a systemic disease caused by a genetic haemoglobin disorder that is transmitted by autosomal recessive inheritance. It appears most frequently in geographical areas in which malaria is endemic, though this geographical pattern has varied with recent migratory flows. The estimated incidence of sickle-cell anaemia is low in Spain. Although the clinical manifestations depend on genotype and age, in its most severe forms clinical disease onset may occur in the first months of life and lead to elevated mortality, due principally to infections caused by encapsulated bacteria. Neonatal sickle-cell anaemia screening aims at initiating early prophylactic antibiotic treatment, so as to reduce the incidence and mortality of pneumococcal infection in children with sickle-cell anaemia.

Objective. To assess the efficacy/effectiveness and safety of neonatal sickle-cell disease screening.

Methods. Systematic review of the scientific literature (Updating a health technology assessment report conducted by Galician Agency for Health Technology Assessment in 2004). Electronic search was conducted in databases specialised in systematic reviews, general databases and databases of ongoing research projects. A supplementary search on preventing pneumococcal infection in children (antibiotic prophylaxis and vaccination) was performed. Critical appraisal of scientific literature was conducted by a single reviewer.

Results. Two systematic reviews on neonatal sickle-cell disease screening were found, which concluded that screening is supported by evidence from observational studies and indirect evidence from one randomised clinical controlled trial. The need for further research on alternative screening methods to identify only clinically relevant hemoglobinopathies and on counselling practices to minimize the negative effects of communicating carrier status has been highlighted. In the assessment on prevention of pneumococcal infection in sickle-cell disease, in a meta-analysis on antibiotic prophylaxis a significantly lower incidence of pneumococcal infection in children under 5 years old has been found in the intervention group.

Conclusions and recommendations

- The aim of a neonatal screening programme for sickle-cell disease is to detect the disease in a presymptomatic stage, to establish early treatment

aimed at reducing morbidity and mortality caused by sickle cell disease in childhood. This proposed early treatment is based on two pillars: prevention of pneumococcal infection (with antibiotic prophylaxis and pneumococcal vaccination) and health education of parents in order to identify acute complications in its early stage.

- There is no direct evidence, based on comparative studies, of the efficacy of neonatal screening programmes in reducing morbidity or mortality among children with sickle cell disease.
- There is evidence, based on good quality studies, showing that prophylactic penicillin reduces incidence of pneumococcal infections in children with homozygous sickle cell anaemia, which provides indirect evidence to indicate that children diagnosed during the presymptomatic stage are benefited by early administration of prophylactic antibiotics.
- The long-term effect of neonatal screening on chronic multiorganic complications of sickle-cell anaemia is not known.
- In population registers, a significant reduction over time in mortality among children with sickle-cell anaemia has been described but the contribution of newborn screening to this improvement in prognosis cannot be formally established.
- Current techniques for detecting haemoglobin disorders have demonstrated their validity, with a very high sensitivity and specificity, but they detect major drepanocytic syndromes, such as sickle cell trait carrier status, as well as other haemoglobinopathies of no clinical relevance or whose clinical relevance is unknown.
- Sickle cell disease is a hereditary disease, with a clear ethnic pattern, which mainly affects people originally from regions where malaria was endemic, though, as a result of migrations, incidence has risen in other regions, such as Europe and North America.
- In Spain there are no data on the real prevalence of sickle cell disease. There is an overall estimation, based on migratory flows, which classifies Spain in the group of countries with low risk of incidence of sickle-cell anaemia, but the distribution of immigrants is very variable throughout the country's regions (Autonomous Communities).
- The effectiveness and the cost-effective ratio of sickle cell disease screening depend on the prevalence of the disease.

- Universal newborn screening is not cost-effective in regions with low prevalence of sickle cell disease. Selective screening of risk populations by ethnic origin is a cost-effective screening strategy in regions with low prevalence but it reduces the effectiveness of screening due to misclassification of newborn risk.
- In Spain, there are four universal neonatal screening programmes for sickle-cell disease which form part of newborn blood spot screening programmes.
- Before deciding to implement a neonatal screening programme, the expected incidence of sickle cell disease in newborns in the respective autonomous communities must be properly known or estimated.
- Conducting cost-effectiveness studies in the context of the autonomous communities is recommended to define the most appropriate screening strategy (universal, selective). Furthermore the feasibility and acceptability of each screening strategies must be weighed.
- Neonatal screening programmes must establish a quality-assurance protocol that would enable their results to be monitored and assessed, to ensure the early introduction of preventive measures and follow-up of all children diagnosed in the screening programme.

1. Introducción

Los programas de cribado (screening) son una estrategia de prevención secundaria. El cribado se ha definido como la aplicación de procedimientos de selección a personas asintomáticas, con el objeto de identificar a aquellas con mayor riesgo de padecer una determinada enfermedad. Una prueba de cribado no es una prueba diagnóstica y las personas con resultado positivo deberán someterse a nuevas pruebas que confirmen o descarten la presencia de la enfermedad (pruebas de confirmación diagnóstica) (1).

Wilson y Jungner (1) desarrollaron los principios para la puesta en marcha de un programa de cribado en 1968 (anexo 1). Estos criterios siguen vigentes en la actualidad, aunque el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido (*UK National Screening Committee*) (2) añadió nuevos criterios de evaluación de la viabilidad, efectividad e idoneidad de los programas de cribado (anexo 1). En esta ampliación de los criterios, ya se introduce el concepto de cribado genético y las consecuencias de la incorporación de pruebas de detección de mutaciones genéticas, como la imposibilidad de detectar todas las mutaciones asociadas a una enfermedad, el significado del hallazgo de ciertas mutaciones, la repercusión psicológica sobre las personas y sus familias, así como la aceptación del programa por parte de los sujetos potencialmente portadores de una determinada mutación.

Los beneficios del cribado solo se van a producir en una pequeña proporción de personas en las que se va a detectar la enfermedad en la fase asintomática, mientras que las personas sanas que participan en el programa de cribado no obtienen ningún beneficio. Además el cribado lleva asociados efectos negativos, que pueden afectar tanto a las personas sanas como a las que presentan la enfermedad. Estos efectos adversos pueden deberse al procedimiento (molestias, dolor, infección) o al resultado de la prueba de cribado (efectos adversos asociados a un resultado falso negativo o a un resultado falso positivo, sobrediagnóstico o sobretratamiento), ya que las pruebas de cribado no son pruebas diagnósticas.

Hay que procurar minimizar los efectos negativos del cribado, incluidos aspectos psicosociales, biológicos y económicos, para que la relación entre beneficios y daños asociados al programa sea la adecuada.

Antes de la implantación de un programa de cribado habría que evaluar su eficacia, factibilidad y coste-efectividad y definir la población objetivo, el sistema de invitación, la prueba de cribado y las pruebas de confirma-

ción diagnóstica, los protocolos de manejo de la enfermedad y el sistema de evaluación del programa. El programa debe garantizar la atención adecuada en todas las fases del cribado (3).

1.1 Programas de cribado neonatal de enfermedades congénitas

Los programas de cribado neonatal de enfermedades congénitas tienen como objetivo la identificación presintomática y el tratamiento precoz de trastornos congénitos tratables, para reducir la morbilidad y las posibles discapacidades asociadas a esas enfermedades. Muchos de estos trastornos no se manifiestan clínicamente en el momento del nacimiento pero, si no son diagnosticados y tratados, pueden tener consecuencias clínicas graves (discapacidad cognitiva, daño neurológico...) e incluso llegar a ser mortales. En consecuencia, es fundamental identificar estos trastornos lo antes posible para minimizar sus secuelas. La prueba de cribado consiste en una muestra de sangre capilar del talón, por lo que también se conoce como *prueba del talón*.

Actualmente existe consenso universal sobre el cribado de dos enfermedades endocrinometabólicas: la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito. En algunos programas de cribado se ha ampliado la detección precoz a otras enfermedades como la galactosemia, la homocistinuria, la hiperplasia suprarrenal congénita, la fibrosis quística del páncreas, las hemoglobinopatías, el déficit de biotinidasa y errores en el metabolismo de otros aminoácidos, de ácidos grasos o de ácidos orgánicos. La ampliación de las enfermedades incluidas en los programas de cribado viene determinada por la evolución de las tecnologías de detección, como el uso de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), que permite la detección de diferentes perfiles metabólicos utilizando una única determinación. Sin embargo, el que exista una tecnología capaz de detectar una enfermedad, no implica que deba realizarse su detección precoz sin haber evaluado previamente su beneficio.

El primer cribado neonatal de enfermedades endocrinometabólicas en España comenzó en Granada en 1968 y en 1978 se estableció el programa de detección precoz neonatal de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito a nivel nacional. Las transferencias de las competencias en materia de salud pública a las comunidades autónomas (CCAA) permitieron el desarrollo de nuevos programas de detección precoz (4).

En la actualidad todas las CCAA cuentan con programas de cribado neonatal de enfermedades congénitas y existen 21 laboratorios o centros de cribado neonatal. La cobertura de los programas de cribado neonatal es del 100% de los recién nacidos. La captación es universal y se realiza en todos los centros sanitarios públicos y privados donde hay nacimientos (4).

1.1.1 Aspectos éticos y legales del cribado neonatal

En la actualidad, la existencia de tecnologías que permiten la identificación de múltiples patologías ofrece la oportunidad de que sean incluidas en protocolos de investigación. No obstante, no se debe iniciar el cribado neonatal de una enfermedad si los beneficios de la detección precoz para el neonato no están claramente definidos y sin que haya garantías del adecuado diagnóstico, seguimiento y tratamiento para todos los niños detectados por parte del sistema sanitario asistencial (5).

Los programas de cribado neonatal presentan unas características especiales. Se ofrecen a todos los recién nacidos y la inmensa mayoría de niños no va a recibir ningún beneficio de su participación en el programa, debido a la baja incidencia de las enfermedades cribadas. Por otra parte, la decisión de participar en el programa de cribado la toman los padres (o tutores legales) del recién nacido. Los participantes no son conscientes de que están siendo cribados, por lo que no participan libremente, ni sufren la angustia o estrés que puede generar la incertidumbre de poder padecer una determinada enfermedad. En este caso, son los padres los que pueden sufrir potenciales daños, como la ansiedad de poder tener un hijo con la enfermedad o que sea portador de una mutación.

Para la puesta en marcha de un programa de cribado son importantes las consideraciones éticas, como el equilibrio en la relación riesgo-beneficio, la equidad en el acceso, el derecho a la intimidad y a la confidencialidad. También deben tenerse en cuenta cuestiones como la posible discriminación o estigmatización de los casos (6).

Los programas de cribado neonatal deben garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos de la población diana (cobertura del 100%), con la correcta información a los padres para garantizar la ayuda a la toma de decisiones. De igual forma, se debe garantizar la protección de la confidencialidad y la integración en unidades de seguimiento que aseguren el tratamiento de las enfermedades cribadas, como requisitos fundamentales para el cumplimiento eficaz de los objetivos del programa y la obtención de beneficios asociados.

El comité de ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras publicó en el año 2010 una serie de recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado poblacional para enfermedades raras (Anexo 2) (7). Las recomendaciones inciden en:

- la evaluación de la pertinencia del programa, en la que se diferencie claramente entre intervención e investigación;
- el desarrollo de un programa específico e integral, con un protocolo elaborado por un grupo de trabajo multidisciplinar;
- la garantía de calidad de la prueba de cribado, al establecer estándares de calidad del proceso y garantizar la formación de los profesionales;
- la revisión del programa por un Comité de Ética independiente;
- la garantía de acceso voluntario, universal y equitativo de la población diana, en el que tiene un papel fundamental la información ofrecida desde el programa y la posibilidad de solicitar el consentimiento informado, especialmente en los cribados genéticos (en los que pueden identificarse portadores sanos de la enfermedad);
- la organización de un sistema de información y evaluación periódica del programa.

1.2 Programa de cribado neonatal de la anemia falciforme

El objetivo de un programa de cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes es el diagnóstico de la enfermedad en una fase presintomática, para instaurar un tratamiento temprano, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad producida por la anemia falciforme en la edad pediátrica.

El cribado neonatal de anemia falciforme comenzó en la década de 1970 en algunos estados de los EUA y en Jamaica, pero su implantación se generalizó a partir de 1990, tras demostrarse la eficacia de la profilaxis temprana con penicilina para prevenir la infección neumocócica, que era una forma habitual de presentación de la enfermedad en los niños con anemia falciforme.

En España existen cuatro programas de cribado neonatal de enfermedad de células falciformes en marcha, en las CCAA de Madrid, Extremadura, País Vasco y Comunidad Valenciana (8-10).

1.2.1 Población diana

La población diana son los neonatos. Existen otros cribados de hemoglobinopatías, con objetivos diferentes, en los que la población diana son las mujeres embarazadas (cribado prenatal) o las parejas antes de casarse (cribado premarital) (11).

Existen dos estrategias de cribado neonatal en las que cambia la población diana:

- Cribado universal: la población diana son todos los recién nacidos en un área geográfica.
- Cribado selectivo: la población diana son los neonatos de alto riesgo, según su origen étnico. Se realiza en áreas con baja prevalencia de enfermedad de células falciformes.

Los programas españoles realizan un cribado universal (8-10).

1.2.2 La enfermedad

Las hemoglobinopatías son alteraciones cualitativas o cuantitativas de las cadenas de globina de la hemoglobina (Hb), secundarias a mutaciones genéticas. Pueden clasificarse en:

- Hemoglobinopatías estructurales, ocasionadas por cambios en la secuencia de aminoácidos de una de las cadenas de globina. Se han descrito más de 800 variantes estructurales de la hemoglobina, las más extendidas son la HbS, HbC, HbE, HbD.
- Talasemias, consecuencia de alteraciones en el proceso de síntesis de globina en una cadena que es estructuralmente normal.
- Hemoglobinopatías talasémicas: procesos en los que coexisten alteraciones estructurales y talasémicas.

La enfermedad de células falciformes también se denomina drepanocitosis o hemoglobinopatía S. Se debe a la sustitución del ácido glutámico por

valina en el 6º aminoácido de la cadena de β globina ($\beta^{6\text{Glu-Val}}$). Esta sustitución se traduce en una menor solubilidad de la hemoglobina, que produce eritrocitos rígidos, que no atraviesan (o lo hacen con dificultad) los pequeños vasos sanguíneos. Los hematíes adoptan forma de hoz (falciformación), para poder atravesar los capilares. Tras varias falciformaciones el hematíe no puede volver a su forma inicial. El glóbulo rojo en forma de hoz se adhiere al endotelio vascular y ocasiona la oclusión de los pequeños vasos, lo que provoca el infarto de los tejidos. Por otra parte las células falciformes son más frágiles para resistir el traumatismo mecánico de la circulación y sufre un proceso de hemólisis (12).

Es una enfermedad genética autosómica recesiva, que puede expresarse bajo 3 formas diferentes:

- Heterocigota (HbAS): portador de rasgo falciforme o rasgo drepanocítico
- Homocigota (HbSS): anemia de células falciformes, que afecta al 75% de los pacientes
- Doble heterocigota: en la que el paciente es portador del gen falciforme (HbS) junto con otra mutación para una variante de Hb diferente:
 - » Enfermedad falciforme-Hb C (HbSC)
 - » Enfermedad falciforme-Talasemia, con dos subtipos (HbS β^+ talasemia y HbS β^0 talasemia)
 - » Enfermedad falciforme-otras hemoglobinopatías (HbSD^{Punjab}, HbSO^{Arab} u otras).

Las drepanocitosis homocigotas y las heterocigotas dobles se agrupan con el nombre de síndromes drepanocíticos mayores. Generalmente, los niños con HbSS y HbS β^0 talasemia presentan más afectación que el resto de fenotipos.

1.2.2.1. Epidemiología

La anemia falciforme es una enfermedad endémica en las regiones tropicales y subtropicales en las que la malaria es endémica, ya que el estado de portador heterocigoto confiere protección frente a esta enfermedad. La tasa de portadores es más elevada en ciertas regiones de África subsahariana,

pero también en otras regiones como la India, la península arábiga, el área mediterránea, y secundariamente las Antillas y América latina.

Modell et al. (13) estimaron la incidencia mundial (prevalencia al nacimiento) de anemia falciforme en 2,28/1000 nacimientos, pero la distribución es muy variable en las distintas regiones, ya que en África la incidencia es de 10,68/1000 nacimientos, seguida de la región este del Mediterráneo con una tasa muy inferior (0,84/1000 nacimientos). En Europa se estima la incidencia más baja, con 0,07 casos/1000 nacimientos.

En cuanto a la distribución de portadores de variantes significativas de hemoglobina (HbS, HbC, HbE, HbD, β Talasemia...), también se repite el mismo patrón con un 18,2% de portadores en África y 1,1% en Europa (13). El número estimado de personas con enfermedad de células falciformes en los EUA es de 97 930, con una prevalencia al nacimiento en población afroamericana de 1/365 (2,74/1000) y de 1/16 305 (0,06/1000) en población hispana (14).

Modell et al. (15) también realizaron la estimación de la prevalencia al nacimiento de la enfermedad de células falciformes en Europa, cuya distribución no es homogénea en los diferentes países. Los países con la prevalencia más elevada son Albania (0,99/1000 nacimientos), Chipre (0,78/1000 nacimientos) e Inglaterra y Gales (0,63/1000 nacimientos), seguidos de Holanda (0,32/1000 nacimientos), Portugal (0,31/1000 nacimientos) y Francia (0,30/1000 nacimientos), mientras que países como Finlandia, Escocia, Dinamarca, Luxemburgo, Alemania, Austria, Noruega y Suecia presentan prevalencias $\leq 0,10/1000$ nacimientos. Bulgaria, Rumanía, Yugoslavia y Malta tenían una estimación de 0 casos/1000 nacimientos. La incidencia estimada para España es de 0,11 casos/1000 nacimientos.

En España, Mañu et al. (16) estimaron la prevalencia al nacimiento de la anemia falciforme en las CCAA españolas, con datos del año 2006. La prevalencia más elevada corresponde a Aragón (0,30/1000 nacimientos), seguida de Melilla, la Comunidad Balear y Cataluña, con prevalencias superiores a 0,20/1000 nacimientos. Las CCAA con una prevalencia estimada $\leq 0,05/1000$ nacimientos son Extremadura, Asturias, Galicia, Cantabria, Castilla y León, Castilla La Mancha y Andalucía.

Con respecto a la mortalidad, la mediana de edad del fallecimiento de los varones con anemia falciforme homocigota es de 53 años y en las mujeres de 58,5 años (17).

En cuanto a la mortalidad infantil, en las *Directrices para el control de las hemoglobinopatías*, elaborado por la OMS en 1994, se estimaba que la anemia falciforme era la responsable del 10-20% de la mortalidad infantil global en los países en vías de desarrollo. También se estimaba que en los países desarrollados, en ausencia de diagnóstico neonatal, en los primeros años de vida se morían un 10% de los niños con anemia falciforme (11).

En el período 1999-2002, en los EUA la tasa de mortalidad en niños de raza negra con anemia falciforme de 0-3 años era de 0,78/100 000 niños, en el grupo de 4-9 años de 0,43/100 000 niños y de 0,44/100 000 en el grupo de 10-14 años. En el análisis de tendencia temporal de la mortalidad en el período 1983-2002, se aprecia un descenso significativo de la mortalidad del 68% (IC 95%: 58-75) en los niños de 0 a 3 años, del 39 % (IC 95%: 16-56) en el grupo de edad de 4-9 años, y una reducción no significativa en el grupo de 10-14 años (18).

En un estudio realizado en Holanda en 2008, antes de la introducción del cribado neonatal, la mortalidad era de 2,7/1000 pacientes-año (IC 95%: 1,5-4,3), con una supervivencia del 97,3% a los 18 años (19), aunque solo el 25% de los pacientes fallecieron antes de los 7 años de edad (1,3% de todos los pacientes con drepanocitosis).

1.2.2.2. Cuadro Clínico

La anemia falciforme es una enfermedad sistémica, caracterizada por la afectación vascular causada por la vaso-oclusión y por la presencia de complicaciones hemolíticas e infecciosas (20) (21).

Las manifestaciones clínicas más importantes de la enfermedad de células falciformes pueden dividirse en tres grupos (20): anemia hemolítica, síndromes dolorosos y complicaciones que afectan a órganos mayores (tabla 1).

Las complicaciones agudas más importantes son las infecciones, los episodios de dolor, el secuestro esplénico, el síndrome torácico agudo y los accidentes cerebro-vasculares (ACV), junto con las exacerbaciones agudas de la anemia.

Tabla 1: Manifestaciones clínicas de la anemia falciforme

		Manifestaciones clínicas
Anemia hemolítica y secuelas	Exacerbaciones agudas de la anemia	• hiperhemólisis • secuestro esplénico agudo • crisis aplásicas
	Complicaciones de la transfusión	• síndrome de hiperviscosidad • hemólisis inmune • hemosiderosis transfusional
Síndromes dolorosos y secuelas		• episodios vaso-oclusivos • fallo multiorgánico agudo • síndromes dolorosos iatrogénicos • dolor neuropático
Complicaciones en órganos mayores y secuelas	Neurológicas	• accidente cerebrovascular (ACV) • accidente isquémico transitorio (AIT)
	Esplénicas	• infarto esplénico agudo • asplenia funcional • hiperesplenismo • secuestro esplénico agudo
	Pulmonares	• síndrome torácico agudo • hipertensión pulmonar
	Cardíacas	• cardiomegalia • miocardiopatía • insuficiencia cardíaca congestiva • prolapso mitral • hipertensión arterial
	Oftalmológicas	• glaucoma • retinopatía proliferativa • hemorragia vítrea • desprendimiento de retina • otras: hipema, hemorragias retinianas color salmón, estrías angiodes, manchas solares negras, ...
	Renales/genitourinarias	• fallo renal agudo • insuficiencia renal crónica • hematuria • priapismo en varones • proteinuria/síndrome nefrótico • pielonefritis
	Musculoesqueléticas/ dermatológicas	• necrosis avascular • dactilitis • úlceras en miembro inferior • miositis/mionecrosis/fascitis • osteomielitis • osteopenia/osteoporosis
	Alteraciones del crecimiento y del desarrollo	• retraso de crecimiento

Fuente: Ballas et al. (20)

Como consecuencia del estado de asplenia funcional, los niños con drepanocitosis tienen una importante susceptibilidad a padecer infecciones, especialmente las causadas por bacterias encapsuladas. Las septicemias por neumococo (con o sin meningitis) son la causa más frecuente de mortalidad en niños menores de 5 años con anemia falciforme. También se han descrito infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* o meningococo. Las infecciones pueden ser un factor desencadenante de otras complicaciones como el síndrome torácico agudo. El riesgo de infección en niños mayores de 5 años es bajo.

Debido a la presencia de hemoglobina fetal (HbF), los niños menores de 6 meses suelen presentar menos síntomas que los niños de 6-36 meses, aunque algunas complicaciones agudas graves, como las infecciones invasivas y el secuestro esplénico pueden presentarse ya a los 2-3 meses de edad. Las crisis aplásicas y el síndrome torácico agudo pueden aparecer antes de los 2 años de edad, mientras que los ACV suelen presentarse después de los 2 años.

La principal causa de muerte en niños mayores de 5 años es el síndrome torácico agudo, con fiebre, dolor torácico y leucocitosis. La supervivencia guarda relación con la frecuencia de las crisis.

En los primeros años de vida también suelen producirse crisis vaso-oclusivas en las extremidades o las dactilitis, mientras que las crisis dolorosas a nivel de huesos largos o vértebras suelen producirse más tardíamente.

Las manifestaciones clínicas dependen de la edad pero también del genotipo. Las formas HbSS y HbS β^0 talasemia son las más graves, sin embargo, hay una variabilidad importante en la expresión clínica de la enfermedad para el mismo genotipo, con manifestaciones fenotípicas que varían considerablemente en frecuencia y gravedad entre los pacientes, e incluso en el mismo paciente a lo largo de su vida. En la actualidad no existen criterios fiables que permitan predecir que niños presentarán una forma grave de la enfermedad.

Los portadores heterocigotos de rasgo falciforme (HbAS) son generalmente portadores sanos y pueden presentar síntomas menores.

1.2.3 Prueba de cribado

La prueba de cribado consiste en la identificación de la hemoglobina S en una muestra de sangre. En general, las muestras de sangre proceden del cordón umbilical o de sangre seca del talón (recogida en papel de filtro) (11,22).

El uso de sangre de cordón umbilical proporciona una muestra de elevada calidad, aunque su manipulación debe ser cuidadosa para evitar la contaminación de la muestra con sangre materna. El uso de sangre del talón permite la integración del cribado en el programa de cribado neonatal de otras enfermedades congénitas, lo que facilita la toma de muestra en los recién nacidos, aunque puede producirse cierta degradación de la hemoglobina (22). En los programas españoles la muestra procede de sangre seca del talón, que se realiza en el marco de programas de cribado de otras enfermedades congénitas.

En el cribado de la enfermedad de células falciformes se han utilizado diversas técnicas de detección para el análisis de la muestra: electroforesis (en acetato de celulosa, en citrato de ágar), el enfoque isoelectrico (IEF) y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Con la electroforesis se producían muchos resultados falsos positivos y algunos falsos negativos, por lo que en la actualidad las pruebas de cribado que se utilizan son el enfoque isoelectrico (IEF) y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), que pueden utilizarse tanto en muestras de sangre de cordón umbilical como del talón. Las dos técnicas presentan una gran validez, debido a su elevada sensibilidad y especificidad, cercanas al 100% (23). Se han descrito resultados falsos positivos, asociados a la prematuridad (24) y resultados falsos negativos en niños trasfundidos antes de la toma de muestra, por lo que estas situaciones deben comunicarse al laboratorio. Los programas de cribado españoles utilizan HPLC como prueba de cribado (8-10).

1.2.4 Pruebas de confirmación diagnóstica

La prueba de cribado no es una prueba diagnóstica, por lo que es necesario realizar pruebas de confirmación, para realizar el diagnóstico definitivo. El problema más importante para la confirmación del diagnóstico en una etapa tan temprana de la enfermedad es la presencia de hemoglobina fetal.

El diagnóstico definitivo también se realiza por determinación analítica. Se han propuesto diferentes estrategia para realizar el diagnóstico definitivo: repetir la muestra y hacer la determinación analítica con la misma técnica; repetir la muestra y confirmar el resultado con una técnica comple-

mentaria (por ejemplo, utilizar como prueba de cribado la HPLC y como prueba diagnóstica la IEF). Otras estrategias contemplan el estudio no solo del niño sino también de sus padres.

Diagnóstico de portadores sanos de rasgo falciforme. En el contexto del cribado de la enfermedad falciforme se detectan muchos niños portadores sanos de rasgo drepanocítico. Muchos lo consideran un hallazgo fortuito del cribado y otros un efecto adverso, ya que estos niños no se benefician directamente del diagnóstico precoz. En cualquier caso se recomienda la comunicación del estado de portador a los padres, en el marco de un programa de asesoramiento genético, tanto para los padres como para el portador. La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica señala que la realización de un análisis genético debe acompañarse del consejo genético a los progenitores (25). La correcta información sobre la condición de portador de los recién nacidos detectados requiere el correspondiente consejo genético a los progenitores.

1.2.5 Seguimiento y tratamiento de los niños diagnosticados con anemia falciforme

La existencia de un período de latencia en el que pueden iniciarse intervenciones tempranas que reduzcan la morbilidad, como ocurre en la enfermedad de células falciformes, es uno de los principios clásicos del cribado. Tras la confirmación clínica de la enfermedad es necesario el comienzo del tratamiento adecuado lo antes posible. Esta instauración precoz del tratamiento es fundamental para el éxito del programa de cribado y el programa de cribado es el responsable de planificar una adecuada organización de la asistencia sanitaria.

En la actualidad no existe un tratamiento curativo de la enfermedad de células falciformes, por lo que el objetivo del tratamiento es evitar la aparición de las complicaciones agudas y crónicas.

Debido a la complejidad de las manifestaciones clínicas, el manejo de los niños con anemia falciforme no es fácil, por lo que se recomienda el manejo de los niños enfermos en unidades especializadas. Existen numerosos protocolos de tratamiento de la enfermedad. En España existe una Guía de Práctica Clínica elaborada por la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) (26). Los tratamientos más efectivos son el uso de antibióticos, las transfusiones de sangre, el uso de la hidroxiurea y el trasplante hematopoyético.

El tratamiento temprano de la enfermedad de células falciformes, posible gracias a la detección precoz, se asienta sobre dos pilares fundamentales: la prevención primaria de las infecciones (especialmente neumocócicas, causantes de una gran morbilidad en niños menores de 3 años) y la educación de los padres para identificar las complicaciones agudas en sus fases iniciales.

La prevención primaria de las infecciones neumocócicas se realiza a través de 2 estrategias:

- Profilaxis antibiótica con penicilina V oral diaria, a partir de los 2 meses de edad hasta, al menos, 5 años de edad.
- Vacunación antineumocócica conjugada heptavalente en niños <2 años y vacuna polisacárida en niños mayores. Se recomienda además la vacuna incluida en el calendario vacunal infantil (que incluye la vacunación antimeningocócica y anti *Haemophilus influenzae*), junto con la vacuna de la gripe.

1.2.6 Sistema de garantía de calidad del programa de cribado

El cribado organizado es un proceso complejo con varias etapas: identificación e información a la población diana (en este caso a los progenitores), realización e interpretación de la prueba de cribado y de las pruebas de confirmación diagnóstica, comunicación de resultados a los padres, derivación a las unidades de seguimiento y tratamiento de los enfermos y evaluación de los resultados, asesoramiento o consejo genético a los padres.

Un programa de cribado debe organizar un sistema de información que facilite la monitorización de cada una de las fases del programa y la evaluación de sus resultados, lo que permitirá establecer un programa de garantía de calidad de todo el proceso. El sistema de información deberá garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal de los participantes (7). Todo programa de cribado debe mantener un fichero de datos que ha de someterse a las exigencias de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (27).

Otro punto fundamental que debe contemplar el programa de cribado es el aportar la información adecuada a los usuarios (en este caso los progenitores) para garantizar su participación informada y evitar la ansiedad que puede ocasionar la comunicación de los resultados (como la necesidad de pruebas de confirmación diagnóstica, el diagnóstico definitivo, o el estado

de portador). Existen, por tanto, dos momentos críticos a la hora de ofrecer información sobre el programa de cribado: antes de la participación y en el momento de comunicar los resultados.

Para participar en el programa de cribado neonatal se recomienda ofrecer información por escrito, a través de folletos o cartas personalizadas, y el momento idóneo es durante el embarazo. La información debe ser sencilla, comprensible y adaptada a las características y necesidades de los usuarios (28).

En cuanto a la comunicación de los resultados de la prueba de cribado, se recomienda comunicar siempre los resultados a los padres, que deberían estar informados sobre qué hacer en caso de no recibir esta información. Si el resultado es normal, se recomienda el formato escrito pero, si es preciso realizar pruebas de confirmación diagnóstica, los padres prefieren que sea un profesional de la salud quién les explique en profundidad el significado del resultado y los pasos a seguir (28).

2. Objetivo

- Evaluar la eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes.

3. Método

3.1 Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica con la finalidad de actualizar la revisión sistemática *Cribado neonatal de hemoglobinopatías* (12) del año 2004, realizada en la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Se llevó a cabo una búsqueda desde el año 2004 hasta julio de 2012 con el fin de localizar información sobre la eficacia, efectividad y seguridad del cribado neonatal de la anemia falciforme.

Posteriormente se realizó una búsqueda complementaria sobre la profilaxis antibiótica y la vacunación antineumocócica en la enfermedad de células falciformes.

La estrategia de búsqueda y las bases de datos consultadas se recogen en el anexo 3 .

El proceso se completó mediante una búsqueda general en Internet (páginas oficiales de los programas de cribado neonatal en general y de hemoglobinopatías en particular, de organizaciones, sociedades científicas, etc.) con el fin de buscar toda la información que pudiera ser de interés. También se procedió a la revisión manual de la bibliografía de los estudios seleccionados.

3.2 Criterios de selección de los estudios

La selección de los artículos se realizó de acuerdo con unos criterios previamente establecidos (tabla 2).

3.3 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios

La calidad de la evidencia científica de los estudios fue valorada según su diseño, de acuerdo con la escala empleada por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (29) (anexo 4).

Tabla 2: Criterios de selección de los estudios

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño del estudio y tipo de publicación	Previsiones sistemáticas, metaanálisis, GPC (guías de práctica clínica), ECA, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos	Cartas al director, editoriales, comentarios
Intervención	Cribado neonatal de enfermedad de células falciformes	Cribado neonatal de otras hemoglobinopatías Cribado prenatal de enfermedad de células falciformes Cribado de portadores y programas de consejo genético
Medidas de resultado	Resultados de programa de cribado neonatal de enfermedad de células falciformes: Eficacia/efectividad: resultados de morbilidad, mortalidad, supervivencia Prevalencia/incidencia Efectos adversos: resultados falsos positivos y falsos negativos, sobrediagnóstico, resultados no concluyentes, etc.	Evaluación de la validez de las técnicas de detección de anemia falciforme
Población estudiada	Neonatos de áreas geográficas en las que la enfermedad de células falciformes no es endémica	Neonatos de áreas geográficas en las que la enfermedad de células falciformes es endémica
Idioma	Castellano, inglés, francés, italiano y portugués	Otros idiomas

4. Resultados de la revisión sistemática

4.1. Búsqueda de la literatura

La actualización de la revisión sistemática *Cribado neonatal de hemoglobinopatías* (12), realizada por avalia-t en el año 2004, recuperó un total de 705 artículos, y se seleccionaron 2 revisiones sistemáticas (que eran actualizaciones de revisiones previas) (30, 31).

Se seleccionaron también la actualización de una revisión Cochrane sobre la profilaxis antibiótica para prevenir la infección neumocócica en niños con enfermedad de células falciformes (31) y una revisión Cochrane sobre la vacunación antineumocócica en la enfermedad de células falciformes (32). Los resultados de las revisiones están detallados en el Anexo 5.

Además se seleccionaron 6 estudios (1 estudio de cohortes y 5 series de casos longitudinales) que aportaban resultados de programas de cribado, uno de ellos del programa de cribado de la Comunidad de Madrid. Por último, se recuperaron 8 estudios que describían la incidencia de la drepanocitosis y rasgo falciforme en el marco de programas de cribado, que incluye los datos de los estudios piloto de los programas de cribado de la Comunidad Valenciana y del País Vasco.

4.2. Eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes

La revisión sistemática de avalia-t del año 2004 (12), en la que se incluían 2 informes de evaluación, 3 revisiones sistemáticas, 5 estudios de coste-efectividad y numerosos estudios de prevalencia o descriptivos de los programas de cribado, concluía que el cribado de anemia falciforme demostró su efectividad para reducir la mortalidad por esta enfermedad y que tanto la efectividad como el coste-efectividad del cribado se ven condicionadas por la prevalencia de la enfermedad y, por tanto, por el sustrato étnico. En el anexo 5 se puede consultar un resumen de la revisión sistemática.

La actualización bibliográfica de este informe recuperó una revisión Cochrane (30), que también era una actualización de un documento previo

(incluido en la primera revisión sistemática). En esta actualización tampoco se recuperaron ensayos clínicos aleatorios con grupo de control (ECA) que compararan el diagnóstico mediante el cribado con el diagnóstico clínico. Las autoras comentan que, aunque sería deseable disponer información basada en ECA, en la actualidad podría considerarse poco ético, teniendo en cuenta el beneficio del tratamiento profiláctico precoz con penicilina (Anexo 5).

La AHRQ también publicó una actualización de un informe previo (31) en la que se recoge que los programas de cribado neonatal de anemia falciforme se basan en la extrapolación de la evidencia de los beneficios de la profilaxis precoz con penicilina. Hace especial énfasis en la necesidad de realizar investigaciones sobre métodos alternativos de cribado, capaces de identificar exclusivamente hemoglobinopatías relevantes, y sobre el consejo genético, para que se minimicen los efectos psicosociales negativos asociados al estado de portador (anexo 5).

4.3. Evidencia indirecta de la efectividad del cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes

Se seleccionó una revisión Cochrane sobre la profilaxis antibiótica en la prevención de la infección neumocócica en niños con drepanocitosis (33), en la que se incluían 3 ECA, en el que se demostraba una incidencia significativamente menor de infecciones neumocócicas en el grupo con profilaxis antibiótica (OR: 0,37; IC 95%: 0,16-0,86) y se concluía que la profilaxis con penicilina reduce la incidencia de infección neumocócica en niños con anemia falciforme (SS o S β Tal), menores de 5 años de edad (anexo 5).

También se seleccionó una revisión Cochrane sobre la vacunación antineumocócica en niños con drepanocitosis (32). Aunque en la revisión se seleccionaron 5 ECA, solo uno presentaba datos de la incidencia de infección, el resto solo presentaban datos de inmunogenicidad de la vacuna. Los autores concluyeron que ensayos previos habían demostrado que la vacuna neumocócica conjugada era segura y eficaz en población sana, por lo que pese a no haber estudios específicos en niños con anemia falciforme se debe recomendar la vacunación antineumocócica en personas con esta enfermedad (anexo 5).

4.4. Estudios sobre resultados de los programas de cribado

Se seleccionaron 6 estudios con resultados del seguimiento de niños con anemia falciforme, diagnosticados en el cribado neonatal, en diferentes países del mundo, incluida España. En Jamaica se realizó un estudio de cohortes y en el resto de los estudios se recogieron series de casos longitudinales con seguimiento variable.

King et al. (34) analizaron una cohorte de 435 niños con anemia falciforme (HbSS), identificados a través del cribado en el período 1995-2006 en Jamaica y compararon sus resultados con los de una cohorte histórica (Estudio de cohorte jamaicana con anemia falciforme). El 68% de los niños cribados acudieron a su primera visita antes de los 4 meses. El seguimiento medio de los pacientes fue de 5 años. La complicación más frecuente fue el síndrome torácico agudo (50%), seguido del secuestro esplénico agudo (32%), las crisis aplásicas (3,8%) y los ACV (3,2%). La infección grave más frecuente fue la sepsis por salmonella (3,8%), mientras que la infección neumocócica invasiva (sepsis+meningitis) supuso el 2,2%. La mortalidad fue del 1,8%, con un rango de edad de 2 meses-10 años, mientras en la cohorte histórica era del 17,6%. La supervivencia acumulada era del 0,91 (IC 95%: 0,73-0,98). En la cohorte de estudio hubo menos muertes, menos ingresos hospitalarios y menos episodios de enfermedad grave que en la cohorte histórica.

En el estudio de Quinn et al. (35) se presentaron los resultados de mortalidad y tasa de ACV en una cohorte de 711 niños con anemia falciforme (431 con genotipo SS, 215 SC, 17 S β 0 y 48 S β +), diagnosticados a través del cribado neonatal, con un seguimiento de 18 años en el Programa de Anemia Falciforme Pediátrica de Dallas. Se produjo una pérdida de seguimiento en 25 pacientes (3,5% de los niños diagnosticados). Se registraron 25 éxitos, aunque en 10 pacientes la causa de muerte no guardaba relación con la drepanocitosis. En niños con anemia falciforme SC o S β + no se registró ningún fallecimiento. La incidencia en los genotipos SS y S β 0 era de 0,59/100 pacientes-año (0,40/100 pacientes-año si se consideran las muertes atribuidas a la drepanocitosis), con una supervivencia global a los 18 años del 85,6% (IC 95%: 73,4-97,8), que aumentaba al 93,6% (IC 95%: 89,8-97,4) si únicamente se tiene en cuenta la mortalidad atribuida a la anemia falciforme. Las causas más frecuente de mortalidad fueron la sepsis neumocócica en 4 pacientes (16% del total de éxitos) y el síndrome torácico agudo en 3 niños (12% del total). La mayor incidencia de éxitos atribuidos a la enfermedad de células

falciformes se produjo en el grupo de edad de 4-6 años (1,19/100 pacientes-año).

Con respecto a los ACV, en la cohorte de Dallas 30 niños presentaron ≥ 1 episodio de ACV, con una incidencia de 0,85/100 pacientes-año en niños con anemia falciforme SS y S β 0, con una supervivencia libre de ACV (a los 18 años) de 88,5% (IC 95%: 94,3-92,7), mientras en niños con genotipo SC o S β + no se registró ningún episodio de ACV (35).

Telfer et al. (36) publicaron el estudio de una cohorte de 255 niños con anemia falciforme (180 con HbSS), identificados a través del cribado en el período 1983-2005 y seguidos en un hospital de Londres, en el que progresivamente se introdujeron medidas preventivas de complicaciones (profilaxis antibiótica, vacuna antineumocócica, y vigilancia con doppler transcraneal). Se excluyeron 28 pacientes adicionales: 21 fueron identificados pero no fueron vistos en la clínica, 5 casos de anemia falciforme homocigota fueron diagnosticados al presentarse el cuadro clínico (4 por no llegar la muestra al laboratorio y 1 por error en la identificación debido a la contaminación de la muestra de sangre de cordón con sangre materna) y 2 éxitus antes de la primera consulta (por causas no relacionadas con la drepanocitosis). El 59% de los niños iniciaron el seguimiento antes de los 3 meses de edad. Se había perdido el seguimiento en el 2,8% de los niños. Fallecieron 2 pacientes (a los 6 y 22 años), con una tasa de mortalidad del 0,13/100 pacientes-año (IC 95%: 0,02-0,47). La supervivencia estimada (a los 16 años) en niños con HbSS era del 99% (IC 95%: 93,2-99,9) y la tasa de sepsis neumocócica del 0,3 episodios por 100 pacientes-año (IC 95%: 0,1-0,8). El riesgo de ACV fue de 0,3/100 pacientes-año (IC 95%: 0,1-0,8) y no se produjeron ACV en niños <2 años. También analizaron las complicaciones agudas: las más frecuentes fueron las crisis dolorosas (63,9/100 pacientes-año) y el síndrome torácico agudo (17,1/100 pacientes-año), en niños de 0-2 años también fue relativamente frecuente el secuestro esplénico agudo (6,3/100 pacientes-año). No se observaron muertes, ACV ni episodios de sepsis neumocócica en niños con HbSC o HbS/ β talasemia.

En una cohorte de niños cribados en Bélgica se diagnosticaron 123 recién nacidos con drepanocitosis. No hubo errores en el diagnóstico (resultados falsos negativos o falsos positivos) y se perdió el seguimiento de 3 neonatos diagnosticados de drepanocitosis. En cuanto a la mortalidad fallecieron 2 niños (1,6%) con enfermedad falciforme (uno por septicemia tras interrumpir la profilaxis antibiótica y otro por insuficiencia respiratoria no relacionada con la drepanocitosis) (37).

En el programa de cribado neonatal de enfermedad falciforme en el Estado de Nueva York, en un período de 27 años, se detectaron 213 niños con anemia falciforme, de los que 108 eran homocigotos (Hb SS). Se realizó el seguimiento de los pacientes hasta los 18 años y se produjo una pérdida de seguimiento del 12% de los niños, aunque la proporción ha ido descendiendo con el tiempo y en el período más reciente (2000-2006) solo el 2% de los niños no fueron seguidos en clínicas especializadas. El 2,8% de los enfermos fallecieron antes de los 18 años. La mortalidad fue de 0,23 por 100 pacientes-año y la supervivencia del 97% (hasta los 18 años). La edad media de fallecimiento fue de 2,9 años (rango 2 meses-5,3 años). La causa de la muerte fue infecciosa en 3 casos, desconocida en 1 caso y en 2 casos no tenía relación con la drepanocitosis (38).

En España, Cela et al. (8) publicaron los resultados de la implantación de un programa de cribado universal de anemia falciforme en la CA de Madrid. En el período de mayo de 2003 a diciembre de 2005 se diagnosticaron 31 niños con enfermedad de células falciformes (homocigotos o dobles heterocigotos). No se detectó ningún falso positivo y no se han podido evaluar los resultados falsos negativos. Se perdió el seguimiento de 1 neonato con drepanocitosis y del 8% de los portadores. En el período 2003-2005 se produjo 1 fallecimiento (3,2%) en un niño con anemia falciforme homocigota, por prematuridad (de 24 semanas de gestación), no relacionado con la anemia falciforme. Además se produjo otro fallecimiento en un niño con rasgo drepanocítico. No se recogieron resultados de morbilidad asociada a la drepanocitosis.

En la tabla 3 se resumen los resultados de mortalidad publicados de los diferentes programas de cribado y en el anexo 6 se muestran las tablas de evidencia de estos estudios.

Tabla 3. Mortalidad en los programas de cribado neonatal de anemia falciforme

Programa		N/ Seguimiento	Mortalidad				Supervivencia	
			Total		Asociada a AF		Total	Asociada a AF
			N	Incidencia (pacientes-año)	N	Incidencia (pacientes-año)	% (IC 95%)	% (IC 95%)
Jamaica (34)	Cohorte estudio	435 niños con HbSS/ 10 años	7 (1,8%)	-	-	-	91% * (73-98)	-
	Cohorte control	Grupo 1979-1981	17,6%	-	-	-	87% * (80-93)	-
Dallas (35)		711 niños (431 HbSS)/ 18 años	25	0,59/100 **	15	0,40/100 **	85,6% ** (73,4-97,8)	93,6%** (89,8-97,4)
Londres (36)		255 niños (180 HbSS)/ 16 años	-	-	2	0,13/100 ***		99% *** (93,2-99,9)
Bélgica (37)		123 niños	2 (1,6%)	-	1	-	-	-
Nueva York (38)		213 niños (108 HbSS)/ 18 años	6 (2,8%)	0,23/100	4 (1,9%)	0,16/100	97%	98%
Madrid (8)		31 niños	1 (3,2%)	-	0	-	-	-

AF: Anemia falciforme.
*: Diferencias estadísticamente significativas
**: Cálculo en pacientes con HbSS+HbSβ: 448 casos (en HbSS o HbSβ+: 0 éxitus)
***: Cálculo en pacientes con HbSS (en HbSS o HbSβ: 0 éxitus)
Fuente: elaboración propia a partir de varias fuentes

4.5. Estudios sobre incidencia de enfermedad de células falciformes en programas de cribado neonatal

En la actualización del informe de avalia-t de 2004 (12), se seleccionaron diversos estudios que describían la incidencia de la drepanocitosis y rasgo falciforme en el marco de programas de cribado neonatal o de estudios piloto de cribado.

El programa de cribado neonatal de anemia falciforme en Inglaterra se puso en marcha en el 2003 y completó su implantación en el 2006. En el Año 2010 comenzó su implantación en Escocia y se prevé su puesta en marcha en Gales en el 2013. En el período abril 2005-marzo 2007 se cribaron 1 198 614 neonatos, con una tasa de detección de enfermedad de células falciformes (hemoglobina FS, FSC-otras enfermedades FS y FE) de 0,54 por 1000 neonatos cribados (1/1841) y una tasa de portadores de rasgo falcifor-

me de 14,49 por 1000 (1/69) neonatos. La prevalencia en Londres fue 5 veces superior al resto del país. (39, 40).

En Francia, desde el año 1996 existe un programa nacional de cribado selectivo de anemia falciforme en recién nacidos con alto riesgo (determinado por su origen étnico), que completó su cobertura en el año 2000. La prueba de cribado es el análisis mediante enfoque isoeléctrico (IEF) de una muestra de sangre seca del talón y la prueba de confirmación diagnóstica se realiza con HPLC o electroforesis en agar citrato (a pH ácido) en muestras tanto del recién nacido como de sus dos progenitores. En el año 2007, los niños cribados representaban el 28,45% de los recién nacidos en Francia (cerca del 56% en el área de París). En el período de 1997-2007 se detectaron en el programa 3890 niños con anemia falciforme, lo que supone una incidencia de 1,5/1000 niños cribados (1/674) (41). La incidencia de portadores de rasgo falciforme (AS) era de 24,5/1000 (1/41) cribados. Los niños con drepanocitosis eran seguidos en unidades pediátricas de referencia al menos hasta los 18 años (aunque no se presentaron datos sobre la morbilidad y mortalidad durante el seguimiento) (41). Debido a esta estrategia selectiva de cribado realizada en Francia (únicamente en recién nacidos de riesgo), se monitorizó durante un período de 6 años la anemia falciforme en los niños no cribados. En el grupo de niños no cribados se diagnosticaron 28 con drepanocitosis, frente a los 1341 diagnosticados en el cribado, lo que representa una tasa de 2,1% de falsos negativos imputables a la estrategia de cribado (enfermos en población no cribada) (42).

En Bélgica existen dos programas de cribado universal de hemoglobinopatías (entre las que se incluye la anemia falciforme) en recién nacidos, en las regiones de Bruselas (desde 1994) y Lieja (2002), pero no se ha extendido a todo el país. El programa está separado del cribado neonatal de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito. Las muestras proceden de sangre de cordón umbilical, que se analizan con IEF y la confirmación de resultados con HPLC. Se cribaron 191 783 niños (13,5% de nacimientos en Bélgica) y se encontraron 123 recién nacidos con drepanocitosis, que representa una incidencia de 0,64/1000 niños cribados (1/1559) y una incidencia de rasgo falciforme de 15,3/1000 niños cribados (1/65) (37).

En Holanda el programa de cribado neonatal de hemoglobinopatías comienza en el año 2007. La estrategia de cribado es universal, las muestras se obtienen por punción en el talón y se analizan por HPLC. No se presentan datos de incidencia de la enfermedad (43).

En un programa piloto de cribado selectivo de hemoglobinopatías en un hospital de Quebec se cribaron 9619 niños durante el período 1988-2003. La muestra procedía de sangre de cordón umbilical y la prueba de cribado fue variable a lo largo del tiempo (cromatografía líquida, IEF, HPLC). El 10,5% de los niños eran portadores de un rasgo drepanocítico y se diagnosticó anemia falciforme en 72 recién nacidos (0,8%). Inicialmente se perdió el seguimiento del 6,9% de los niños detectados (aunque se recuperó en etapas posteriores). En el cribado no se detectó la drepanocitosis en 6 niños (7,7%): en 2 no se envió la muestra al laboratorio, en 1 la muestra era inadecuada y en 3 (3,8%) se trató de un resultado falso negativo (44).

En el cribado neonatal de hemoglobinopatías de California (45) la estrategia de cribado es universal, las muestras se obtienen de sangre seca y la prueba de cribado es la HPLC. La confirmación diagnóstica se realiza tomando muestras tanto del recién nacido como de su padres, y como técnica de detección se realiza IEF o electroforesis. En el programa se criban tanto la anemia falciforme como las talasemias. La incidencia de enfermedad de células falciformes es de 15,2/100 000 neonatos cribados (1/6600) y la incidencia de rasgo drepanocítico de 825/100 000 neonatos cribados (1/121).

El programa de cribado del estado de Nueva York comenzó en 1975, con una estrategia de cribado universal. Las muestras proceden de sangre seca del talón recogidas en papel absorbente. La técnica de detección es la electroforesis en acetato de celulosa y como prueba de confirmación se utiliza la electroforesis en citrato de agar y el IEF(38). En el período estudiado (27 años) se detectaron 213 niños con anemia falciforme, de los que 108 eran homocigotos (Hb SS). La incidencia del genotipo Hb SS en recién nacidos de raza negra era de 0,163% (1/615) y no se han producido cambios en la incidencia a lo largo de los 27 años de funcionamiento del programa. La incidencia de portadores de rasgo falciforme en recién nacidos de raza negra fue del 8,5% (1/11,8), y tampoco ha habido cambios en la incidencia a lo largo del tiempo.

En España, existen datos de incidencia de anemia falciforme en recién nacidos procedentes de los resultados del programa de cribado de la CA de Madrid y de estudios piloto en diferentes CCAA.

En 2003 se implantó un programa de cribado universal de anemia falciforme en la CA de Madrid. La prueba de cribado es la HPLC de una muestra de sangre capilar del talón impregnada sobre papel absorbente y la prueba de confirmación diagnóstica se realiza con la misma técnica en una segunda muestra tomada en la consulta (que puede ampliarse con análisis

de ADN si es necesario), también se ofrece el análisis de ambos progenitores y hermanos. En el período de mayo de 2003 a diciembre de 2005 se cribaron 190 238 recién nacidos y encontraron 31 niños con enfermedad de células falciformes (homocigotos o dobles heterocigotos), lo que supone una tasa de 0,16 por 1000 neonatos cribados (1/6136). Se detectaron 1029 portadores de diferentes variantes de hemoglobina (FS, FSC, FC, FAS, FAC, FAD FAE, FA+otras), con una tasa de portadores de 5,6/1000 niños cribados (1/179). No se detectó ningún falso positivo y no se han podido evaluar los resultados falsos negativos (8).

El programa de cribado del País Vasco también es un cribado universal que utiliza una muestra de sangre capilar del talón y la prueba de cribado es la HPLC. En el estudio piloto realizado antes de la puesta en marcha del programa, la incidencia de anemia falciforme en neonatos era de 1/2432 (0,41/1000 recién nacidos) y de 1/211 casos con alguna variante de hemoglobina (9).

También se ha puesto en marcha un programa de cribado universal de drepanocitosis en la Comunidad Valenciana, con muestra de sangre del talón y HPLC como método de análisis. Para confirmar el diagnóstico, se utiliza electroforesis capilar en una muestra de sangre total. En el estudio piloto realizado antes de la puesta en marcha del programa la incidencia de anemia falciforme en neonatos era de 1/6700 (0,15/1000 recién nacidos) (10).

En la Comunidad Autónoma Balear se realizó un estudio piloto (46) sobre muestras no relacionadas obtenidas del programa de detección precoz de enfermedades endocrino-metabólicas, analizadas con HPLC. Se analizaron 6756 muestras y la incidencia de anemia falciforme (fenotipo FS) fue de 0,15/1000 casos (1/6756) y la de portadores de 9,8/1000 (1/102).

Mañu Pereira et al. (47) realizaron un estudio sobre el cribado neonatal de hemoglobinopatías en Cataluña, en el que utilizaron muestras de sangre de cordón umbilical, analizadas con HPLC. Analizaron 4020 muestras, de las que 2439 pertenecían a neonatos de población de riesgo (uno o ambos progenitores nacidos en África, Asia, América Central o del Sur) y 1581 a población autóctona (ambos progenitores nacidos en España). Encontraron 5 casos de anemia falciforme en población de riesgo, que supone una tasa de 2/1000 neonatos (1/475) y ningún caso en población autóctona.

En la tabla 4 se resumen la incidencia de enfermedad de células falciformes en estos programas de cribado.

Tabla 4: Incidencia de enfermedad de células falciformes en programas de cribado neonatal

Programa	Año inicio	Cobertura	Prueba Cribado		Prueba confirmación	Incidencia	
			Toma muestra	Método análisis		Anemia falciforme	Portador rasgo falciforme
Nueva York (EUA) (38)	1975	Universal	Talón	Electroforesis	Electroforesis/IEF	163/1000 (1/615) (en niños de raza negra)	85/100 (1/11,8) (en niños de raza negra)
California (EUA) (45)	1998	Universal	Talón	HPLC	IEF, electroforesis, ADN	0,15/100 (1/6600)	8,25/1000 (1/121)
Ingllaterra (39)	2003	Universal	Talón	HPLC/ IEF	IEF/HPLC	0,54/1000 (1/1841)	14,49/1000 (1/69)
Francia (41)	1996	Selectivo	Talón	IEF	HPLC	1,5/1000 (1/674)	24,4/1000 (1/41)
Bélgica (37)	1994-2003	Universal	Cordón umbilical	IEF	HPLC	0,64/1000 (1/1559)	15,3/1000 (1/65)
Quebec (Canadá) (44)	1998	Piloto (Selectivo)	Cordón umbilical	IEF, HPLC		8/1000	105/1000
Madrid (8)	2003	Universal	Talón	HPLC		0,16/1000 (1/6136)	5,6/1000 (1/179)
País Vasco (9)	-	Universal	Talón	HPLC	-	0,41/1000 (1/2620)*	-
Comunidad Valenciana (10)	-	Universal	Talón	HPLC	Electroforesis capilar	0,15/1000 (1/6700)*	-
Baleares** (46)	2007	Piloto (universal) (muestras anónimas)	Talón	HPLC		0,15/1000 (1/6756) (en HbSS)	9,8/1000
Cataluña** (47)	2003-2009	Población riesgo (PR)/ Población autóctona (PA)	Cordón umbilical	HPLC		PR: 2/1000 (1/475) PA: 0/1000	-

IEF: Enfoque isoelectrico; HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución; ADN: Análisis de ADN.

* Datos de estudio piloto inicial ** No programas de cribado

Fuente: elaboración propia a partir de varias fuentes

5. Discusión

5.1. Discusión del método

Se realizó una actualización de un informe sobre cribado de hemoglobinopatías realizado en avalia-t en 2004 (12), aunque el objetivo de la revisión sistemática actual no engloba la evaluación del cribado de todas las hemoglobinopatías sino que se concreta en el cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes o drepanocitosis. Por esta razón se realizaron algunos cambios con respecto al primer informe, como la ampliación de la estrategia de búsqueda o el ajuste de los criterios de selección de los estudios.

Al tratarse de la actualización de una revisión sistemática, se replicó su estrategia de búsqueda a partir de 2004 (momento en el que había finalizado la búsqueda inicial). Como la revisión actual se centra exclusivamente en el cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes, la estrategia de búsqueda elegida ha provocado la aparición de muchos artículos sobre el cribado de otras hemoglobinopatías y sobre el cribado prenatal o premarital, que en este momento no cumplían los nuevos criterios de inclusión y que fueron excluidos para su lectura.

Al no encontrar evidencia directa de la eficacia/efectividad del cribado neonatal de anemia falciforme y, teniendo en cuenta que un objetivo del cribado es iniciar las medidas de prevención primaria lo antes posible, se realizó una búsqueda complementaria sobre la eficacia de las dos medidas preventivas de instauración más temprana que se recomiendan en los niños con drepanocitosis: la profilaxis con penicilina y la vacunación antineumocócica para prevenir la sepsis neumocócica, ya que la única posibilidad de instaurarlas en el momento oportuno está en el diagnóstico presintomático de la anemia falciforme, es decir, el diagnóstico a través del cribado de la enfermedad. En estas búsquedas complementarias específicas no se encontraron estudios que no se hubieran seleccionado ya en la búsqueda inicial.

No se realizó una búsqueda específica sobre el beneficio de otras medidas de prevención de complicaciones de la enfermedad de células falciformes, como la inmunización frente a otras bacterias encapsuladas (meningococo y *Haemophilus influenzae*), o la realización de pautas de transfusiones crónicas para prevenir los ACV. Con relación a la inmunización, tanto la vacuna antimeningocócica conjugada como la anti-Hib están incorporadas al calendario de vacunación infantil y su beneficio en los niños con drepa-

nocitosis se va a producir independientemente de haberse diagnosticado la enfermedad. Con respecto a la prevención de ACV, el tratamiento con una pauta de transfusiones crónicas en niños con elevado riesgo de ACV se inicia más tarde, cuando el niño ya ha sido diagnosticado clínicamente de anemia falciforme.

En cuanto a los criterios de selección de los estudios, al limitarse el objetivo de la revisión sistemática con respecto al informe de evaluación previo, solo se analizaron estudios sobre el cribado de drepanocitosis y se excluyeron estudios sobre el cribado de otras hemoglobinopatías. También se excluyeron los estudios sobre el cribado de anemia falciforme en otras etapas diferentes a la neonatal, como el cribado prenatal o premarital, cuyo objetivo tiene que ver con la identificación de portadores sanos del gen falciforme, para instaurar el consejo reproductivo, con el fin de evitar el nacimiento de niños con hemoglobinopatías, más que con evitar las complicaciones producidas por la enfermedad, aunque hay programas con una estrategia mixta, prenatal y neonatal, como ocurre en Inglaterra, en las que el cribado neonatal además se utiliza para evaluar la efectividad del cribado prenatal.

Con respecto al diseño, se mantuvo el criterio de aceptar estudios descriptivos, para no perder información relevante sobre la implantación del cribado, aunque los estudios sin grupo de control tienen una baja clasificación de la calidad de la evidencia.

En relación con la población estudiada, se seleccionaron estudios sobre el cribado neonatal en zonas no endémicas de drepanocitosis, que son las que más se ajustan a nuestro contexto. Pese a este criterio, finalmente se seleccionó un estudio sobre una cohorte de neonatos con anemia falciforme diagnosticada en un programa de cribado neonatal desarrollado en Jamaica, con una prevalencia de enfermedad de células falciformes más elevada, debido a la dilatada experiencia jamaicana en el cribado neonatal de células falciformes y a que es el único trabajo que realiza un estudio de cohortes en el que se comparan los resultados de un programa de cribado con los de una cohorte histórica.

En el apartado de la intervención, no se restringió la inclusión de los estudios en función de criterios organizativos, como la selección de la población diana (cribado universal o cribado selectivo en neonatos de alto riesgo) o la elección de la prueba de cribado, tanto en la toma de muestra (muestra de sangre de cordón umbilical o de sangre capilar procedente del talón) como en la técnica de detección de hemoglobinopatías (electroforesis, HPLC, IEF, etc.). Pese a no excluir ninguna técnica de detección, no se

ha realizado una evaluación específica para determinar su validez, ya que en la revisión previa ya se señalaba la existencia de 2 técnicas de detección válidas (HPLC, IEF), con una sensibilidad y especificidad próximas al 100%. Es posible que en el futuro sea necesario evaluar la incorporación de métodos de detección alternativos capaces de identificar solo las hemoglobinopatías clínicamente relevantes, como se apunta en la revisión sistemática de la AHRQ (31).

En cuanto a las medidas de resultado, se seleccionaron estudios sobre la eficacia/efectividad y la seguridad del cribado. Se buscaron variables de resultado finales (mortalidad, morbilidad, supervivencia), aunque existen pocos estudios que analicen estas variables. También se recogieron medidas de frecuencia (prevalencia y/o incidencia) de la enfermedad detectada a través del cribado neonatal, para contextualizar mejor el posible impacto del cribado de la anemia falciforme. En el área de seguridad, se buscaron estudios que analizaran aspectos específicos del cribado, como las tasas de resultados falsos positivos y falsos negativos o el sobrediagnóstico, junto con otros efectos adversos relacionados con el tratamiento profiláctico. No se evaluaron medidas de resultados económicos porque supone una revisión sistemática específica, que no era objetivo de este informe.

Con respecto a la evaluación de la calidad de la evidencia, en la revisión actual se utilizó la clasificación de la SIGN (29) (Anexo 4), que se emplea habitualmente en *avalía-t*. En la búsqueda se seleccionaron 2 actualizaciones de revisiones sistemáticas (las revisiones iniciales ya estaban incluidas en el informe de *avalía-t* de 2004) (30, 31), en las que no se localizó ningún ensayo clínico aleatorizado con grupo control (ECA) que evaluara la eficacia del cribado de la enfermedad de células falciformes, por lo que estas revisiones sistemáticas no pueden clasificarse en niveles altos de calidad (anexo 4). Por otra parte, tampoco se identificaron ECA primarios sobre el proceso completo de cribado. Al igual que en el informe inicial de *avalía-t*, en esta revisión sistemática la mayor parte de los estudios seleccionados eran series de casos longitudinales o estudios transversales, en los que no había grupo control, y solo se encontró un estudio de cohortes, con elevado riesgo de sesgo al utilizar como grupo control una cohorte histórica. Los estudios recuperados con una calidad de la evidencia más elevada (revisiones sistemáticas de ECA) solo proporcionaban evidencia indirecta, al analizar la eficacia del tratamiento profiláctico (profilaxis antibiótica o vacunación antineumocócica) para reducir la incidencia y la mortalidad por anemia falciforme.

Hay otros aspectos importantes en el cribado que no eran objetivo de esta revisión sistemática y que necesitarían revisiones específicas:

- Evaluación del manejo de los portadores sanos detectados en el programa de cribado neonatal y los resultados del consejo genético a los padres, o en el futuro a los niños.
- Evaluación económica del cribado.

5.2. Eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes

El cribado neonatal de anemia falciforme comenzó en la década de 1970, pero su implantación se generalizó a partir de la demostración de la eficacia de la profilaxis con penicilina para prevenir la infección neumocócica, que era una forma habitual de presentación de la enfermedad en los niños con anemia falciforme.

Las 2 revisiones sistemáticas sobre el cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes seleccionadas (30, 31), con aproximaciones diferentes, ponen de manifiesto que no existe ningún estudio primario que evalúe el proceso completo del cribado y concluyen que la evidencia del beneficio del cribado es una extrapolación de la evidencia del beneficio de la profilaxis temprana con penicilina para prevenir infecciones neumocócicas en niños enfermos. Ahora bien, también se apunta que, al conocer el beneficio de la profilaxis antibiótica, diseñar un estudio con un grupo control de recién nacidos sin cribar plantearía un importante problema ético.

Aunque la evidencia del efecto beneficioso de la profilaxis antibiótica para prevenir la infección neumocócica en la anemia falciforme es de buena calidad (33), es necesario resaltar algunos aspectos que pueden resultar relevantes. En primer lugar, los ECA seleccionados se realizaron en pacientes con anemia falciforme homocigota (HbSS), es decir, los pacientes que presentan una sintomatología más grave, por lo que no existe evidencia del beneficio real de la profilaxis con penicilina en otras formas de anemia falciforme, que también se identifican a través de la prueba de cribado. En segundo lugar, en la revisión no se demuestra ningún efecto significativo de la profilaxis con penicilina sobre la mortalidad. Los únicos datos sobre el descenso de la mortalidad provienen del análisis de tendencias temporales en registros de mortalidad (18) y en el estudio de cohortes de King en Ja-

maica (34), pero no se ha demostrado la relación directa entre la profilaxis antibiótica y el descenso de la mortalidad.

En cuanto a la revisión sobre la vacunación antineumocócica (32) no llega a ninguna conclusión, ya que solo se analiza la capacidad inmunogénica de las vacunas y no su potencial para reducir la incidencia de infecciones por neumococo. Se recomienda la vacunación en niños con anemia falciforme, en función de estudios en población general. Si la vacunación antineumocócica conjugada se incorporara al calendario vacunal infantil, como ocurre en EUA, los niños con anemia falciforme recibirían el beneficio asociado a la vacunación independientemente de haber sido cribados o no, por lo que, en ese escenario, la detección precoz no representaría ninguna ventaja con respecto al diagnóstico clínico. En cualquier caso, el cribado mantendría su efecto en la prevención de infecciones neumocócicas al facilitar la instauración precoz de la profilaxis antibiótica.

En este contexto, sin evidencia directa del efecto del cribado sobre la morbimortalidad de la anemia falciforme, parece fundamental evaluar los resultados de los programas de cribado neonatal. Solo se encontraron 2 estudios (34, 36) que describían los resultados del cribado, con datos tanto de la frecuencia de complicaciones agudas como de la mortalidad. El estudio jamaicano comparaba sus resultados con una cohorte histórica en la misma población. La elección de esta cohorte (1973-1981) como grupo control le permite comparar dos poblaciones con similar sustrato étnico y el hecho de que la mayor parte de las medidas preventivas (vacunas antineumocócica, antimeningocócicas y antiHib) se hayan incorporado a partir de la década de 1990, permite comprobar el efecto de las nuevas medidas profilácticas en la cohorte más reciente (efecto período). En este estudio hay un aumento significativo de la supervivencia a 10 años en la cohorte de estudio y un descenso en la mortalidad del 17,6% al 1,8%. Otras 3 series de casos presentaron resultados sobre la mortalidad de los pacientes seguidos en un programa de cribado. Los resultados no son comparables entre sí puesto que cada estudio presenta los resultados de forma diferente (tasas o %) y un tiempo de seguimiento muy variable. Ahora bien, la mortalidad está muy alejada del 10% estimado para los primeros años de vida por la OMS en los años 90 (11), aunque el estudio realizado en población no cribada en Holanda en el año 2008 (antes de la puesta en marcha del programa de cribado) muestra una mortalidad infantil del 1,3%, claramente inferior al 10% estimado por la OMS (19).

Antes de la puesta en marcha un programa de cribado es imprescindible conocer la incidencia de la enfermedad en la población diana, ya que

va a determinar la efectividad y la eficiencia del programa de cribado. La anemia falciforme es una enfermedad con un patrón étnico y geográfico muy bien definido, con una prevalencia estimada al nacimiento de 10,68 casos/1000 en África y de 0,07/1000 en Europa (13). Aunque en Europa la incidencia de la enfermedad es baja, no es homogénea en todo el continente, y está claramente influida por la inmigración procedente de zonas endémicas de anemia falciforme. Modell et al. han realizado una clasificación del riesgo de anemia falciforme, tomando como prevalencia basal la existente por mutación espontánea (en ausencia de malaria), que clasifica el riesgo en basal (0,00042/1000), bajo ($<0,29/1000$), intermedio (0,3-0,99/1000), alto (1-4,99/1000) y muy alto ($\geq 5/1000$) (15). En Europa la mayor parte de los países están clasificados en el grupo de bajo riesgo y únicamente Albania, Chipre, Francia, Holanda Inglaterra-Gales y Portugal presentan un riesgo intermedio. En la actualidad Bélgica, Francia, Holanda e Inglaterra-Gales disponen de programa de cribado neonatal de anemia falciforme.

La estimación de la incidencia de la enfermedad de células falciformes en España (0,11/1000 nacimientos) la clasificaría en las poblaciones de bajo riesgo, pero la distribución de la enfermedad no es homogénea en todas las CCAA (16), aunque todas se mantendría en el grupo de bajo riesgo ($<0,30$ casos/1000 nacimientos). Estos datos de prevalencia al nacimiento se superponen bastante bien a los obtenidos en los estudios piloto realizados en diferentes CCAA (Madrid, Valencia e Islas Baleares), aunque en el estudio piloto realizado en el País Vasco obtienen una prevalencia al nacimiento de 0,41/1000 (6), que se alejaría de la estimación del 0,08/1000 realizada por Mañu et al. (16), y situaría al País Vasco entre las poblaciones de riesgo intermedio.

Además de en la decisión de la puesta en marcha del programa de cribado, la incidencia de la anemia falciforme juega un papel importante en la selección de la población diana.

Existen dos estrategias para seleccionar la población diana en áreas de baja prevalencia de anemia falciforme: el cribado universal o el cribado selectivo en poblaciones con riesgo elevado de presentar la patología (11). Existen estudios de evaluación económica, con diferentes aproximaciones, que demuestran que el cribado universal no es coste-efectivo en áreas con baja prevalencia de drepanocitosis (48), como ya se había apuntado en el informe anterior de avalia-t (49). Ahora bien, existe un gran debate sobre la efectividad del cribado selectivo, debido a factores como posibles errores en la clasificación del riesgo de anemia falciforme (que reducirían la efectividad del cribado, al no detectar todos los casos de anemia falciforme), o sobre

las implicaciones éticas de usar el origen étnico como criterio de selección de la población diana.

En este contexto, en Inglaterra y en EUA se han implementado programas universales, pese a no ser coste-efectivos de forma homogénea en todo su territorio, al coexistir áreas de baja prevalencia junto a áreas de elevada prevalencia de anemia falciforme.

Con respecto a la pérdida de casos por errores en la clasificación del riesgo en el cribado selectivo, que reducirían la efectividad del cribado, en Francia el programa de cribado neonatal utiliza esta estrategia. En el programa se monitorizan estos errores, que asumen como resultados falsos negativos del programa (al no ser capaz de identificar correctamente la población diana), y encontraron una tasa de resultados falsos negativos de 2,1%, que imputaron a la estrategia de cribado, por una clasificación inadecuada del riesgo, aunque la mayor parte de los errores se debían a que no se había evaluado el riesgo y no a fallos en su clasificación (41).

La existencia de un programa de cribado neonatal universal tampoco garantiza la identificación presintomática de todos los casos de anemia falciforme, ya que el cribado neonatal no permite identificar a los niños enfermos que llegan al país (o área geográfica) tras su nacimiento, procedentes de regiones geográficas en las que no existe diagnóstico neonatal. En un estudio realizado en Holanda se encontró que cerca de 1/3 de los nuevos diagnósticos de enfermedad de células falciformes se realizan en niños que no habían participado en el programa neonatal por haber nacido fuera del país (50). También en los datos del Registro de anemia falciforme de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica, en el año 2003 el 44% de los pacientes pediátricos con anemia falciforme habían nacido en África y un 31% habían nacido en España (51). Por lo tanto, sería necesario el diseño de estrategias alternativas que permitieran el diagnóstico temprano en estos niños, para que también ellos pudieran beneficiarse del tratamiento precoz de la anemia falciforme.

En cualquier caso, para definir la estrategia de cribado más adecuada en España, deberían hacerse estudios de coste-efectividad de las diferentes estrategias de cribado en el contexto de las CCAA, que presentan una incidencia estimada de la enfermedad muy variable.

La selección de la población diana también tiene impacto en el aspecto organizativo de un programa de cribado neonatal de anemia falciforme, ya que el cribado universal puede integrarse, desde el primer momento, en el

marco de los programas neonatales de enfermedades congénitas, que existen en todas las CCAA, mientras que el cribado selectivo necesita un sistema adicional que evalúe el riesgo de cada recién nacido (sistema de preguntas adecuado, personal para seleccionar a la población diana, etc.).

La elección de la prueba de cribado supone otra cuestión fundamental en la implementación de un programa de cribado (1-3, 6, 52), tanto por su impacto en la efectividad del programa como en su organización. En el cribado neonatal de anemia falciforme la selección de la prueba de cribado más adecuada se sustenta en dos pilares fundamentales que son el método de toma de muestra y el método de laboratorio para su análisis. La elección del método de extracción de la muestra de sangre tiene un impacto organizativo importante, ya que el uso de una muestra de sangre capilar del talón (en papel) permite la integración del cribado de anemia falciforme en el programa de cribado neonatal de enfermedades endocrinometabólicas, lo que ayuda a conseguir una elevada cobertura. En España, y en la mayor parte de los programas europeos, se utilizan muestras de sangre seca del talón sobre papel de filtro, y el cribado se integra en los programas neonatales de enfermedades endocrinometabólicas. En el contexto europeo, únicamente en Bélgica se utilizan muestras de sangre de cordón umbilical, aunque se trata de un programa circunscrito a Bruselas y Lieja, en el que el cribado de hemoglobinopatías se separa del programa de cribado neonatal de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito, que es obligatorio (37).

En cuanto a las técnicas de análisis de la muestra de sangre, existen 2 métodos de laboratorio (IEF y HPLC) válidos, con elevadas sensibilidad y especificidad (cercanas al 100%), que pueden utilizarse tanto en muestras de sangre de cordón umbilical como en sangre seca del talón. Los 4 programas de cribado españoles existentes en la actualidad utilizan como prueba de cribado la HPLC (8-10). Pese a la validez de las técnicas de laboratorio se han descrito resultados falsos positivos asociados a la prematuridad (24) y resultados falsos negativos en niños trasfundidos antes de la toma de muestra, por lo que estas situaciones deben contemplarse en el protocolo a la hora de interpretar los resultados de la prueba de cribado. Con cualquiera de los métodos de análisis se detectan alteraciones de la hemoglobina sin relevancia clínica, por lo que en la revisión sistemática de la AHRQ (31) se ha señalado la necesidad de incorporar métodos de detección alternativos, capaces de identificar solo las hemoglobinopatías clínicamente relevantes.

El cribado es un proceso complejo, en el que no solo es importante definir la población diana y la prueba de cribado, sino todas las etapas desde la invitación a participar hasta el tratamiento y el seguimiento de los enfermos

diagnosticados, por lo que se recomienda que se realice en el marco de programas organizados y se elabore un protocolo de cribado, que incluya todas las etapas del cribado, incluidos la investigación de portadores familiares y el consejo genético (3). Debido a esta complejidad, además de medir los resultados (en términos de morbilidad), es necesario monitorizar otros aspectos claves como la tasa de resultados falsos negativos y falsos positivos, las pérdidas de seguimiento de los niños enfermos, el retraso de la primera visita a las unidades especializadas de seguimiento, el incumplimiento de la profilaxis antibiótica, etc. Se debería establecer un sistema de garantía de calidad, con unos estándares definidos, que permitiera evaluar todas las etapas del programa de cribado, y monitorizar su cumplimiento. Por esta razón, un programa de cribado debe disponer de un adecuado sistema de información, que permita medir su funcionamiento y sus resultados.

El programa de cribado neonatal de anemia falciforme, además del protocolo de garantía de calidad y de un apropiado sistema de información, debe proporcionar a los usuarios (los padres en este caso) una información adecuada en las diferentes etapas del cribado, tanto antes de la participación de los niños en el programa, como al comunicar los resultados de la prueba de cribado y durante el seguimiento de los niños enfermos. Esta información debe ser comprensible, adaptada a sus necesidades y respetar los valores y expectativas de los progenitores (28). En el caso del cribado de anemia falciforme, al tratarse de una enfermedad genética, al poder identificarse portadores sanos de la enfermedad, se debería plantear la posibilidad de solicitar el consentimiento informado (7).

En esta revisión no se aborda la evaluación del impacto de la identificación de portadores sanos, pero existe un importante debate sobre el manejo del estado de portador y la comunicación de esta información. En el cribado de anemia falciforme se identifican más recién nacidos portadores sanos del rasgo falciforme que enfermos. Algunos autores consideran la identificación de niños portadores de rasgo falciforme como un hallazgo fortuito del cribado y otros como un efecto adverso, ya que estos niños no se benefician del diagnóstico precoz y pueden presentar potenciales daños psicosociales (estigmatización, discriminación, baja autoestima...) al revelarse su condición (17, 31). Uno de los puntos de debate es la comunicación del estado de portador a los padres, ya que algunos abogan por no comunicar el estado de portador o hacerlo a demanda, aunque la mayor parte de los programas de cribado revelan el estado de portador a los padres. En la revisión del Lin et al. se recomienda la comunicación del estado de portador a los padres, facilitando el acceso al asesoramiento (*counselling*) genético, aunque también se pone de manifiesto la necesidad de identificar formas de asesoramiento

genético que minimicen los efectos psicosociales negativos de comunicar el estado de portador (31).

Además de la identificación mediante el cribado de portadores del rasgo falciforme, al tratarse de una enfermedad genética autosómica recesiva, la identificación de niños enfermos (y de portadores del gen falciforme) también tiene una importante repercusión en sus familias. En ocasiones el cribado neonatal se visualiza como una estrategia para identificar parejas o familias de riesgo, a las que realizar asesoramiento o consejo reproductivo. Sin embargo, el cribado neonatal es un método ineficiente para el asesoramiento reproductivo, ya que el 25% de las parejas tienen un niño enfermo cuando se detecta el estado de portador y el 25% de parejas portadoras del rasgo falciforme no se detectarán al tener niños sanos (11). Existen otras estrategias, como el cribado preconcepcional o el cribado prenatal, para identificar portadores y realizar el consejo genético antes de tener descendencia. Dentro del cribado preconcepcional existe una variante, que es el cribado premarital, que la OMS desaconseja en comunidades en las que la identificación prematrimonial del estado de portador pudiera conducir a la estigmatización, especialmente de la mujer (11).

Debido a que se identifican recién nacidos y progenitores portadores del rasgo falciforme, los programas de cribado neonatal de anemia falciforme deben planificar la forma de integrar en el programa el estudio de las familias y facilitar el consejo o asesoramiento genético (*counseling*), tanto a los padres en el momento del diagnóstico como a los niños en el futuro.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1. Conclusiones

- El objetivo de un programa de cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes es la detección de la enfermedad en una etapa presintomática, para instaurar un tratamiento temprano, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad producida por la enfermedad de células falciformes en la infancia. El tratamiento temprano propuesto se basa en dos pilares: la prevención de la infección neumocócica (con profilaxis antibiótica y vacunación neumocócica) y la educación sanitaria de los padres para identificar las complicaciones agudas en su fase inicial.
- No existe evidencia directa, basada en estudios comparativos, de la eficacia de los programas de cribado neonatales para reducir la morbilidad o mortalidad de la enfermedad de células falciformes en la edad pediátrica.
- Existe evidencia, basada en estudios de buena calidad, de que la profilaxis con penicilina reduce la incidencia de infecciones neumocócicas asociada a la anemia falciforme homocigótica en la edad pediátrica, lo que proporciona la evidencia indirecta de que los niños diagnosticados en la etapa presintomática se benefician de la instauración temprana de la profilaxis antibiótica.
- No se conoce el impacto a largo plazo del cribado neonatal sobre las complicaciones crónicas multiorgánicas de la anemia falciforme.
- En registros poblacionales, se ha descrito una reducción significativa de la mortalidad por drepanocitosis en la edad pediátrica a lo largo del tiempo, pero no puede establecerse formalmente la contribución del cribado neonatal a esta mejora del pronóstico.
- Las técnicas actuales de detección de hemoglobinopatías han mostrado su validez, con una sensibilidad y una especificidad muy elevadas, pero detectan tanto síndromes drepanocíticos mayores como el estado de portador de rasgo falciforme y otras alteraciones de la hemoglobina sin relevancia clínica o cuya relevancia clínica se desconoce.

- La detección de portadores de rasgo falciforme no es un objetivo de los programas de cribado neonatal. Para unos investigadores es un beneficio, que permite el consejo genético a los padres, y para otros supone un efecto adverso del cribado, ya que el niño no recibe beneficios de la detección precoz y puede presentar potenciales daños psicosociales (estigmatización, discriminación, baja autoestima...).
- La anemia falciforme es una enfermedad hereditaria, con un claro patrón étnico, que afecta principalmente a personas con origen en regiones en las que la malaria era endémica aunque, debido a las migraciones, ha aumentado en otras regiones, como Europa y América del Norte.
- En España no existen datos sobre la prevalencia real de la enfermedad de células falciformes. Existe una estimación global, basada en los flujos migratorios, que clasifica a España en el grupo de países con bajo riesgo de incidencia de anemia falciforme, pero la distribución de los inmigrantes es muy variable en las diferentes comunidades autónomas.
- La efectividad y la razón de coste-efectividad del cribado de anemia falciforme depende de la prevalencia de la enfermedad.
- El cribado neonatal universal no es coste-efectivo en regiones con baja prevalencia de anemia falciforme. El cribado selectivo en población de riesgo, según su origen étnico, es una estrategia de cribado coste-efectiva en regiones con baja prevalencia, aunque reduce la efectividad del cribado debido a la clasificación inadecuada del riesgo del recién nacido.
- En España existen cuatro programas de cribado neonatal universal de drepanocitosis, que se integran dentro de los programas neonatales de enfermedades congénitas.

6.2. Recomendaciones

- Antes de decidir la puesta en marcha de un programa de cribado neonatal de anemia falciforme debería conocerse o estimarse adecuadamente la incidencia esperada de la anemia falciforme en neonatos en las diferentes comunidades autónomas.
- Se recomienda la realización de estudios de coste-efectividad en el contexto de las comunidades autónomas para definir la estrategia de cribado más adecuada (universal, selectiva). Además es necesario sopesar la factibilidad y la aceptabilidad de cada una de las estrategias de cribado.
- Los programas de cribado neonatal deberían establecer un protocolo de garantía de calidad que permitiera monitorizar y evaluar sus resultados, para garantizar la instauración temprana de las medidas preventivas y el seguimiento de todos los niños diagnosticados en el programa de cribado.

7. Bibliografía

1. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Genève: World Health Organization; 1968. (Public Health Papers; 34).
2. UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme [Internet]. London: UK National Screening Committee; [citado 4 sep 2012]. Disponible en: <http://www.screening.nhs.uk/criteria>
3. Cerdà Mota T. Programas de cribado: Características y condiciones para su puesta en marcha. *Medicine*. 2003;8(118):6312-17.
4. Arena J, Cortés E, Dulín E, Eguileor I, Eguiraun A, Espada M, et al. Actividad de los centros de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo en España en el período 2000-2008. 2010;69. *Boletín del Real Patronato Sobre Discapacidad*. 2010;69.
5. Dulín-Iñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai I. Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin* 2006;4(1):61-5.
6. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010 [citado 3 sep 2012]. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf
7. Pámpols T, Terracini B, de Abajo Iglesias F, Feito Grande L, Martín-Arribas M, Fernández Soria J, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84:121-36.
8. Cela De Julian 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 (Barc)*. 2007;66(4):382-6.
9. Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV. Cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes acordado en la Comunidad Autónoma del País Vasco. *Bol S Vasco-Nav Pediatr*. 2011;43:7-11.

10. Aguado Codina C, Barona Vilar C, Carpio Gesta M, Fullana Montoro A, Mas Pons R, Montolio Doñate B, et al. Programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas en la Comunitat Valenciana [Internet]. Valencia: Generalitat. Conselleria de Sanitat; 2011 [citado 4 sep 2012]. Disponible en: <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.4285-2011.pdf>.
11. Modell B, WHO Working group of haemoglobinopathies. Guidelines for the control of haemoglobin disorders. Sardinia: WHO collaborating centre for the control of hereditary diseases; 1994.
12. Ruano Raviña A, Jato Díaz M. Cribado neonatal de hemoglobinopatías Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Informe N°.: INF 2004/04.
13. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ. 2008;86:480-7.
14. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. Am J Prev Med. 2010;38(4 Suppl):S512-21.
15. Modell B, Darlison M, Birgens H, Cario H, Faustino P, Giordano P, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. Scand J Clin Lab Invest. 2007;67:39-70.
16. Mañú Pereira M, Vives Corrons J. Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain. J Clin Pathol. 2009;62:22-5.
17. Blancquaert IR, Rousseau J (coord). Avis scientifique sur le dépistage néonatal de l'anémie falciforme: état des connaissances et enjeux pour le Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2010.
18. Yanni E, Grosse SD, Yang Q, Olney RS. Trends in pediatric sickle cell disease-related mortality in the United States, 1983-2002. J Pediatr. 2009;154(4):541-5.
19. Van Der Plas EM, Van Den Tweel XW, Geskus RB, Heijboer H, Biemond BJ, Peters M, et al. Mortality and causes of death in children with sickle cell disease in the Netherlands, before the introduction of neonatal screening. Br J Haematol. 2011;155(1):106-10.

20. Ballas S, Lief S, Benjamin L, Dampier C, Heeney MM, Hoppe C, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2009;85:6-13.
21. Kavanagh PL, Sprinz PG, Vinci SR, Bauchner H, Wang CJ. Management of children with sickle cell disease: A comprehensive review of the literature. *Pediatrics.* 2011;128(6):e1552-e74.
22. Bain BJ. Neonatal/newborn haemoglobinopathy screening in Europe and Africa. *J Clin Pathol.* 2009;62(1):53-6.
23. Davies SC, Cronin E, Gill M, Greengross P, Hickman M, Normand C. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review with supplementary research. *Health Technol Assess.* 2000;4(3).
24. Hustace T, Fleisher JM, Sanchez Varela AM, Podda A, Alvarez O. Increased prevalence of false positive hemoglobinopathy newborn screening in premature infants. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(6):1039-43.
25. Ley de Investigación biomédica, Ley 14/2007 de 13 de diciembre. Boletín Oficial del Estado, nº 159, (4 jul 2007).
26. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica. Madrid: SEHOP; 2010.
27. Ley de protección de datos de carácter personal, Ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre. Boletín Oficial de Estado, nº 298, (13 dic 1999).
28. Queiro Verdes T, Cerdà Mota T, España Fernández S. Información a padres sobre el cribado neonatal de metabopatías: evaluación de la situación actual y establecimiento de estándares de información basada en la evidencia. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación; 2010. Informe nº.: avalia-t Num 2007/04.
29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developer's handbook SIGN 50 [Internet]. Edimburgh: SIGN; 2011 [citado 4 sep 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>.
30. Lees C, Davies SC, Dezateux C. Neonatal screening for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(11).

31. Lin K, Barton M, editors. Screening for hemoglobinopathies in newborns: Reaffirmation Update for the U.S. Preventive Service Task Force. Evidence Synthesis No. 52. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007.
32. Davies EG, Hirst C, Lottenberg R, Dower N. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(2).
33. Hirst C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(11).
34. 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.
35. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood.* 2004;103(11):4023-7.
36. Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J, Newell H, et al. Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: A neonatal cohort in East London. *Haematologica.* 2007;92(7):905-12.
37. Gulbis B, Cotton F, Ferster A, Ketelslegers O, Dresse MF, Rongé-Collard E, et al. Neonatal haemoglobinopathy screening in Belgium. *J Clin Pathol.* 2009;62(1):49-52.
38. Lerner NB, Platania BL, LaBella S. Newborn sickle cell screening in a region of Western New York State. *J Pediatr.* 2009;154(1):121-5.
39. Streetly A, Latinovic R, Hall K, Henthorn J. Implementation of universal newborn bloodspot screening for sickle cell disease and other clinically significant haemoglobinopathies in England: screening results for 2005-7. *J Clin Pathol.* 2009;62(1):26-30.
40. Streetly A, Latinovic R, Henthorn J. Positive screening and carrier results for the England-wide universal newborn sickle cell screening programme by ethnicity and area for 2005-07. *J Clin Pathol.* 2010;63(7):626-9.
41. Bardakdjian-Michau J, Bahuau M, Hurtrel D, Godart C, Riou J, Mathis M, et al. Neonatal screening for sickle cell disease in France. *J Clin Pathol.* 2009;62(1):31-3.

42. Thuret I, Sarles J, Merono F, Suzineau E, Collomb J, Lena-Russo D, et al. Neonatal screening for sickle cell disease in France: evaluation of the selective process. *J Clin Pathol*. 2010;63(6):548-51.
43. Giordano PC. Starting neonatal screening for haemoglobinopathies in the Netherlands. *J Clin Pathol*. 2009;62:18-21.
44. Robitaille N, Delvin EE, Hume HA. Newborn screening for sickle cell disease: A 1988-2003 Quebec experience. *Paediatr Child Health*. 2006;11(4):223-7.
45. Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, Walters MC, Lubin B, Lorey F, et al. Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(4):486-90.
46. 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(5):429-33.
47. Mañú Pereira M, Cabot A, Martínez González A, Sitjà Navarro E, Cararach V, Sabria J, et al. Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en Cataluña. Estudio molecular de la anemia falciforme asociada a alfafalasemia y déficit de G6PD. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(5):161-4.
48. Grosse SD, Olney RS, Baily MA. The cost effectiveness of universal versus selective newborn screening for sickle cell disease in the US and the UK: a critique. *Appl Health Econ Health Policy*. 2005;4(4):239-47.
49. Ruano-Raviña A, Jato-Díaz M, Cerdá-Mota T. Cribado neonatal de hemoglobinopatías. Una reflexión sobre su aplicación en España. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(9):337-40.
50. Peters M, Fijnvandraat K, van den Tweel XW, Garre FG, Giordano PC, van Wouwe JP, et al. One-third of the new paediatric patients with sickle cell disease in The Netherlands are immigrants and do not benefit from neonatal screening. *Arch Dis Child*. 2010;95(10):822-5.
51. 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 (Barc)*. 2006;64(1):78-84.

52. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Guide méthodologique: comment évaluer a priori un programme de dépistage? [Internet] Saint-Denis La Plaine: Anaes; 2004 [citado 4 sep 2012]. Disponible en: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_programme_depistage_rap.pdf.

8. Anexos

Anexo 1. Principios del cribado

Principios del cribado postulados por Wilson y Jungner

- La enfermedad a cribar debe constituir un importante problema de salud.
- Debe existir un tratamiento aceptado para los pacientes en los que se identifica la enfermedad.
- Es preciso disponer de servicios de diagnóstico y tratamiento.
- Debe existir una fase de latencia o de síntomas iniciales.
- Debe disponerse de una prueba de cribado apropiada.
- La prueba debe ser aceptable para la población.
- Es necesario conocer debidamente el ciclo natural de la enfermedad (incluida la evolución desde la fase de latencia hasta la de enfermedad declarada).
- Se debe establecer una norma sobre las personas que deben tratarse como enfermos.
- El coste del programa de cribado (incluido el diagnóstico y tratamiento de los pacientes diagnosticados), debe estar económicamente equilibrado en relación con los posibles gastos totales de atención médica.
- El cribado debe tener continuidad, no ser un proyecto puntual.

Fuente: Wilson y Jungner(1)

Criterios del UK National Screening Committee para la puesta en marcha de un programa de cribado

Enfermedad	• Debe ser un problema de salud importante. • Deben conocerse suficientemente la epidemiología y la historia natural de la enfermedad (desde su periodo de latencia hasta las manifestaciones clínicas de la enfermedad) y debe existir un factor de riesgo, un marcador de la enfermedad, un periodo de latencia o una etapa sintomática inicial detectables. • En la medida de lo posible, deberían haberse puesto en marcha todas las intervenciones de prevención primaria coste-efectivas. • Si se identifican los portadores de una mutación como resultado del cribado, debe conocerse adecuadamente la historia natural del estatus de portador, incluyendo las implicaciones psicológicas.
Prueba de cribado	• Debe existir una prueba de cribado sencilla, segura, precisa y válida. • Debe conocerse la distribución de los posibles resultados (valores) de la prueba en la población diana y debe establecerse un punto de corte adecuado. • La prueba debe ser aceptable para la población. • Debe existir un protocolo consensuado sobre las pruebas de confirmación diagnóstica y sobre las opciones disponibles para las personas con un resultado positivo en la prueba de cribado. • Si la prueba tiene como objetivo detectar mutaciones y no se pueden detectar todas las posibles mutaciones, deben establecerse con claridad los criterios utilizados para seleccionar el subgrupo de mutaciones que se van a cribar.

Tratamiento	• Debe existir un tratamiento (o intervención) efectivo para los pacientes identificados en el cribado, con evidencia de que el tratamiento precoz consigue mejores resultados que el tratamiento en una fase posterior. • Debe existir un protocolo consensuado, basado en la evidencia científica, acerca del tratamiento adecuado y a qué personas se debe ofrecer. • Antes de participar en un programa de cribado, todos los profesionales sanitarios deben optimizar el manejo clínico de la enfermedad y los resultados en los pacientes.
Programa de cribado	• Debe existir evidencia, procedente de ensayos clínicos aleatorios controlados de alta calidad, de la eficacia del programa de cribado para reducir la mortalidad o la morbilidad. Cuando el objetivo del cribado únicamente es dar asesoramiento a la persona para realizar una elección informada (por ejemplo: cribado de síndrome de Down o de portadores de fibrosis quística) debe existir evidencia, basada en estudios de alta calidad, de que la prueba de cribado mide los riesgos con exactitud. La información que se proporciona sobre la prueba y sus resultados debe ser útil y fácilmente comprensible para las personas que participan en el cribado. • Debe existir evidencia de que la totalidad del programa de cribado (prueba de cribado y pruebas de confirmación diagnóstica, tratamiento/intervención) es aceptable clínica, social y éticamente, tanto para los profesionales sanitarios como para la población general. • El beneficio del programa de cribado deberá ser más importante que el daño físico y psicológico (causado por la prueba de cribado, las pruebas de confirmación diagnóstica y el tratamiento). • El coste-oportunidad del programa de cribado (que incluye la prueba de cribado, el diagnóstico, el tratamiento, la organización, la formación y la garantía de calidad) debe estar económicamente equilibrado con relación al gasto total del Sistema de Salud (por ejemplo relación calidad-precio). Para evaluar este criterio deben realizarse análisis de coste-beneficio o de coste-efectividad y tener en cuenta el uso real de los recursos disponibles. • Deberían haberse considerado todas las demás opciones de manejo de la enfermedad (por ejemplo mejora de tratamiento, prestación de otros servicios) para garantizar que, con los recursos disponibles, no podría ponerse en marcha una intervención más coste-efectiva o aumentar las intervenciones realizadas en ese momento. • Debe existir un protocolo para dirigir y monitorizar el programa de cribado con unos estándares de garantía de calidad consensuados. • Antes del inicio del programa de cribado debe disponerse de personal e instalaciones adecuados para realizar la prueba de cribado, el diagnóstico, el tratamiento y la gestión del programa. • Debe existir información basada en la evidencia, que explique las consecuencias de las pruebas, las exploraciones, el tratamiento (pruebas de cribado y de confirmación diagnóstica, tratamiento, etc.), a disposición de los potenciales participantes, para ayudarles a tomar una decisión informada. • Debe preverse la posible presión pública para ampliar los criterios de elegibilidad, para reducir los intervalos de cribado y para aumentar la sensibilidad de las pruebas. Las decisiones sobre estos parámetros deberán justificarse científicamente ante la población general. • Si el cribado se realiza para detectar una mutación, el programa debe ser aceptable tanto para las personas identificadas como portadoras, como para sus familiares.

Fuente: UK National Screening Committee (2)

Anexo 2. Recomendaciones sobre aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras del Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER)

Aspectos	Recomendaciones
Evaluación de la pertinencia del programa, incorporando al proceso el análisis ético, de las evidencias científicas y de la oportunidad de costes	- Recomendación 1: La propuesta debe someterse a un comité científico independiente u organismo de evaluación de tecnologías sanitarias. - Recomendación 2: Todo programa de cribado debe someterse a un proceso de validación que demuestre su eficacia. - Recomendación 3: Toda prueba de cribado debe validarse en condiciones semejantes a aquellas en las que vaya a desarrollarse en la práctica. - Recomendación 4: Debe rechazarse el justificar la inclusión de un trastorno en un programa de cribado por el mero hecho de que sea detectable en una plataforma de ensayo múltiple. - Recomendación 5: En el proceso de evaluación de la pertinencia se tendrán en cuenta los aspectos relacionados con los costes y su dimensión ética. - Recomendación 6: Es muy recomendable la incorporación de un análisis ético al proceso de evaluación con el fin de mejorar la adopción de decisiones.
Diferenciación entre intervención e investigación	Recomendación 7: Un programa de cribado en fase de investigación debe expresar claramente este carácter en la invitación a participar, junto al hecho de que no hay todavía seguridad sobre los beneficios que pueda aportar al participante. Si el programa incluye como objetivo enfermedades en las que se ha demostrado la eficacia del cribado y otras para las que los beneficios del cribado sean inciertos, deberían diferenciarse en la invitación a participar.
Necesidad de un programa específico e integral	Recomendación 8: Un programa de cribado debe incluir, además de la enfermedad (o enfermedades) que se quiere prevenir (o tratar), la prueba de cribado propuesta, la población diana, las pruebas de confirmación diagnóstica y la guía terapéutica (o preventiva) para los afectados. El programa deberá formar parte de la práctica sanitaria habitual y estar integrado en el sistema de salud.

Aspectos	Recomendaciones
Creación de un equipo de trabajo interdisciplinar que elabore un protocolo para el programa de cribado	• Recomendación 9: Se debe crear un grupo de trabajo multidisciplinar e identificar un responsable general del programa, así como las actividades de seguimiento necesarias. • Recomendación 10: El grupo de trabajo elaborará un protocolo en el que se especifique: • la justificación de la puesta en marcha del programa de cribado y sus objetivos • la estimación del número de casos de la enfermedad • la estrategia de contacto con la población diana • el desarrollo de la prueba de cribado, de las pruebas de confirmación diagnóstica y de las medidas terapéuticas (o preventivas) • el coste global del programa • el sistema de garantía de protección de datos de carácter personal • la información a la población diana y su programa de difusión • las actividades de seguimiento
Protocolo de seguimiento individual	• Recomendación 11: El programa de cribado debe desarrollar un protocolo de seguimiento individual con respecto al posible resultado final, que garantice la disponibilidad de los servicios necesarios (incluso el consejo genético en el cribado de enfermedades genéticas), en el que se indique el intervalo de tiempo máximo entre las diferentes etapas del cribado.
Control de calidad de la prueba de cribado	• Recomendación 12: El programa debe establecer sus estándares de calidad e implementar un programa de acreditación de laboratorio. • Recomendación 13: Los profesionales deben tener la capacidad y cualificación adecuadas y debe existir un plan de formación continuada.
Revisión de programa de cribado por un Comité de Ética independiente	• Recomendación 14: Un comité de ética independiente debe evaluar los aspectos éticos del programa de cribado, especialmente el proceso de información y consentimiento informado.
Invitación a participar y garantía de acceso voluntario, universal y equitativo	• Recomendación 15: La prueba de cribado debe ofrecerse a la población diana de forma equitativa, de manera que permita el acceso universal. La invitación a participar en el programa puede realizarse por diversos medios, pero debe incluir información suficiente. La participación en el programa debe ser libre, voluntaria e informada. • Recomendación 16: Cuando un programa de cribado puede detectar incidentalmente el estado heterocigoto en un menor de edad y asintomático, antes del cribado deberá informarse a los padres, que deben decidir si desean conocer esa información. La identificación de portadores sanos debe acompañarse de consejo genético. • Recomendación 17: En un programa de cribado neonatal, el asesoramiento reproductivo es un beneficio secundario y no un objetivo primario del programa. Hay una tendencia a sobrevalorar el beneficio del asesoramiento genético-reproductivo a los padres.

Aspectos	Recomendaciones
Consentimiento informado (aspectos generales)	• Recomendación 18: Es un deber de los responsables del programa de cribado obtener el consentimiento informado de la persona, o bien de sus representantes o tutores legales. Se recomienda que el consentimiento informado se realice de forma expresa y por escrito, especialmente en casos de enfermedades no tratables (o no prevenibles) o cuando los beneficios sean escasos o inciertos. Siempre se obtendrá después de ofrecer la información adecuada. • Recomendación 19: La información que se proporciona debe mencionar: la naturaleza voluntaria de la participación; la validez y fiabilidad de las pruebas de cribado y diagnósticas; la probabilidad de obtener resultados falsos positivos; las posibilidades de prevención o tratamiento de la enfermedad; y las posibles incomodidades y efectos adversos de las medidas diagnósticas, preventivas o terapéuticas. Si se trata de un proyecto de investigación se deben mencionar las incertidumbres. • Recomendación 20: El ofrecimiento del cribado en programas especialmente sensibles, como el de cribado prenatal de defectos congénitos, en los que no se pueden ofrecer medidas terapéuticas y la decisión es la interrupción del embarazo, la información debe ser cuidadosa y hay que tener en cuenta las preferencias y valores de las mujeres para garantizar que se realiza un consentimiento auténticamente libre e informado.
Gestión del uso posterior de muestras biológicas	• Recomendación 21: En un programa de cribado en el que se obtengan muestras biológicas debe informarse del procedimiento de obtención y de su procesamiento, así como de la posibilidad de almacenamiento y uso posterior de las muestras residuales para investigación. El proceso de consentimiento informado debe dejar constancia expresa de la aceptación o el rechazo de la utilización de la muestra para fines distintos al del programa de cribado.
Calidad total y evaluación del programa	• Recomendación 22: El programa de cribado debe prever la evaluación periódica de sus indicadores de calidad. Los indicadores deben incluir: medidas de participación; calidad en toma de muestras (muestras correctas, repetición de muestras, tiempo de entrega en laboratorio), análisis (participación en programas de garantía de calidad externos), y resultados (falsos positivos, tiempo de emisión de resultados, sistema de comunicación); prevalencia de enfermedad en participantes; resultados falsos negativos, tiempos entre procesos, resultados de la terapia, verificación de relación coste-beneficio, valoración de la satisfacción de usuarios, verificación de cumplimiento de requisitos éticos y legales.
Sistema de información	• Recomendación 23: El programa de cribado debe organizar un sistema de información personalizado que permita su evaluación, garantizando la confidencialidad de los datos de los usuarios (según la ley vigente).
Conflicto de interés	• Recomendación 24: Los miembros de los comités y grupos de trabajo deberán presentar una declaración completa por escrito sobre sus reales, posibles y potenciales conflictos de intereses.

Fuente: Pampols et al. (7)

Anexo 3. Protocolos y estrategias de búsqueda

Estrategia de busqueda

En julio de 2012 se ha realizado la siguiente estrategia de búsqueda, excluyendo (en las bases que lo permiten) artículos de opinión, editoriales, cartas, etc. Con una limitación temporal de 2004 en adelante.

Bases de Datos de ensayos en curso

ClinicalTrials.gov, ICTRP (OMS), Current controlled trials.

- #1. “sickle cell” OR HEMOGLOBINOPATHIES
- #2. screening
- #3. #1 AND #2

Bases de datos especializadas en Revisiones sistemáticas, Informes de Agencias ETS y GPC

HTA, DARE, NHS EED(CRD databases) (3 ref)

- #1. MeSH DESCRIPTOR Hemoglobins EXPLODE ALL TREES 254
Delete
- #2. MeSH DESCRIPTOR Hemoglobin C Disease EXPLODE ALL
TREES 0 Delete
- #3. MeSH DESCRIPTOR Hemoglobin SC Disease EXPLODE ALL
TREES
- #4. MeSH DESCRIPTOR Sickle Cell Trait EXPLODE ALL TREES
- #5. MeSH DESCRIPTOR Anemia, Sickle Cell EXPLODE ALL TREES
- #6. MeSH DESCRIPTOR Hemoglobin, Sickle EXPLODE ALL TREES
- #7. (“sickle cell” OR hemoglobinopathies OR hemoglobinopathy)
- #8. MeSH DESCRIPTOR Neonatal Screening EXPLODE ALL TREES
- #9. MeSH DESCRIPTOR Genetic Screening EXPLODE ALL TREES
- #10. #8 OR #9
- #11. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
- #12. #10 AND #11

Cochrane Library (118 ref)

- #1. “sickle cell” or hemoglobinopathies or hemoglobinopathy or hemoglobin sickle
- #2. (neonatal OR newborn OR genetic) AND (testing OR test OR screening)
- #3. #1 AND #2

Biblioteca Cochrane Plus (3 ref)

- #1. “sickle cell” or hemoglobinopathies or hemoglobinopathy or hemoglobin sickle
- #2. (neonatal OR newborn OR genetic) AND (testing OR test OR screening)
- #3. #1 AND #2

Trip database (5 ref)

- #1. “sickle cell” or hemoglobinopathies or hemoglobinopathy or hemoglobin sickle
- #2. (neonatal OR newborn OR genetic) AND (testing OR test OR screening)
- #3. #1 AND #2

INAHTA (2 ref)

- #1. Hemoglobinopathy OR hemoglobinopathies

AUnETS (2 ref)

- #1. Hemoglobinopatias

Bases de Datos Generales

PubMed (Medline) (389 Ref)

- #1. “Hemoglobin, Sickle”[Mesh] OR “Hemoglobin C Disease”[Mesh] OR “Hemoglobin SC Disease”[Mesh] OR “Anemia, Sickle Cell”[Mesh] OR “Hemoglobinopathies”[Mesh] OR “Hemoglobins, Abnormal”[Mesh] or “sickle cell trait”[MeSH] OR “sickle cell”[TIAB] OR hemoglobinopathies[TIAB] OR hemoglobinopathy[TIAB]
- #2. “Neonatal Screening”[Mesh] OR “Genetic Testing”[Mesh]
- #3. #1 AND #2

Embase (Ovid) (480 ref)

- #1. hemoglobinopathy/ or hemoglobin c disease/ or sickle cell anemia/
- #2. sickle cell trait/
- #3. hemoglobin S/
- #4. hemoglobin C/
- #5. hemoglobin SC disease/
- #6. hemoglobin variant/
- #7. (“sickle cell” or hemoglobinopathies or hemoglobinopathy or hemoglobin sickle).af.
- #8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
- #9. newborn/
- #10. exp genetic screening/
- #11. newborn screening/
- #12. 9 or 10 or 11
- #13. 8 and 12

ISI Web of Knowledge (332 ref)

- #1. Topic=(“Hemoglobin C Disease” OR “Hemoglobin SC Disease” OR “Anemia Sickle Cell” OR “Hemoglobins, Abnormal” OR “Hemoglobin SC Disease” OR “Hemoglobin C Disease” OR “Hemoglobin Sickle” OR “Anemia Sickle Cell” OR “sickle cell” OR hemoglobinopathies OR hemoglobinopathy) OR Title=(“Hemoglobin C Disease” OR “Hemoglobin SC Disease” OR “Anemia Sickle Cell” OR “Hemoglobinopathies” OR “Hemoglobins, Abnormal” OR “Hemoglobin SC Disease” OR “Hemoglobin C Disease” OR “Hemoglobin Sickle” OR “Anemia Sickle Cell” OR “sickle cell” OR hemoglobinopathies OR hemoglobinopathy)
- #2. Topic=(“Neonatal Screening” OR “Genetic Testing”) OR Title=(“Neonatal Screening” OR “Genetic Testing”)
- #3. #1 AND #2

Scopus (Elsevier) (238 ref)

- #1. “Hemoglobin C Disease” OR “Hemoglobin SC Disease” OR “Anemia Sickle Cell” OR “Hemoglobins, Abnormal” OR “Hemoglobin SC Disease” OR “Hemoglobin C Disease” OR “Hemoglobin Sickle” OR “Anemia Sickle Cell” OR “sickle cell” OR hemoglobinopathies OR hemoglobinopathy
- #2. Neonatal Screening OR Genetic Testing OR newborn screening
- #3. #1 AND #2

IME (CSIC) (22 ref)

- #1. JUNT = “anemia falciforme”, Autores = “anemia falciforme”, Revista = “anemia falciforme”, TC = “anemia falciforme”, SS = “anemia falciforme”, CG = “anemia falciforme”
- #2. Parámetros: JUNT = “hemoglobinopat*”, Autores = “hemoglobino*”, Revista = “hemoglobinopat*”, TC = “hemoglobinopat*”, SS = “hemoglobinopat*”, CG = “hemoglobinopat*”
- #3. Parámetros: JUNT = “cribado neonatal”, Autores = “cribado neonatal”, Revista = “cribado neonatal”, TC = “cribado neonatal”, SS = “cribado neonatal”, CG = “cribado neonatal”
- #4. (#1 OR #2) AND #3

Estrategia de búsqueda complementaria

Bases de datos generales

Pubmed (Medline) (37 Ref)

- #1. "Hemoglobin, Sickle"[Mesh] OR "Hemoglobin C Disease"[Mesh] OR "Hemoglobin SC Disease"[Mesh] OR "Anemia, Sickle Cell"[Mesh] OR "Hemoglobinopathies"[Mesh] OR "Hemoglobins, Abnormal"[Mesh] or “sickle cell trait”[MeSH] OR "sickle cell"[TIAB] OR hemoglobinopathies[TIAB] OR hemoglobinopathy[TIAB]
- #2. (("Neonatal Screening"[Mesh] OR "Genetic Testing"[Mesh] OR (dried[TIAB] AND blood[TIAB] AND spot[TIAB] AND sample[TIAB]) OR (dried[TIAB] AND blood[TIAB] AND spots[TIAB] AND sample[TIAB]) OR (prophylactic[TIAB] AND penicillin[TIAB]) OR (pneumococcal[TIAB] AND vaccine[TIAB]))
- #3. #1 AND #2

Embase (Ovid) (48 ref)

- #1. hemoglobinopathy/ or hemoglobin c disease/ or sickle cell anemia/
- #2. sickle cell trait/
- #3. hemoglobin S/
- #4. hemoglobin C/
- #5. hemoglobin SC disease/
- #6. hemoglobin variant/
- #7. ("sickle cell" or hemoglobinopathies or hemoglobinopathy or hemoglobin sickle).af.
- #8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7

- #9. newborn/
- #10. exp genetic screening/
- #11. newborn screening/
- #12. ((dried AND blood AND spot AND sample) OR (dried AND blood AND spots AND sample) OR (prophylactic AND penicillin) OR (pneumococcal AND vaccine)).ti,ab.
- #13. 9 or 10 or 11 or 12
- #14. 8 AND 13

ISI WEB ok Knowledge (58 ref)

- #1. Topic=("Hemoglobin C Disease" OR "Hemoglobin SC Disease" OR "Anemia Sickle Cell" OR "Hemoglobins, Abnormal" OR "Hemoglobin SC Disease" OR "Hemoglobin C Disease" OR "Hemoglobin Sickle" OR "Anemia Sickle Cell" OR "sickle cell" OR hemoglobinopathies OR hemoglobinopathy) OR Title=("Hemoglobin C Disease" OR "Hemoglobin SC Disease" OR "Anemia Sickle Cell" OR "Hemoglobinopathies" OR "Hemoglobins, Abnormal" OR "Hemoglobin SC Disease" OR "Hemoglobin C Disease" OR "Hemoglobin Sickle" OR "Anemia Sickle Cell" OR "sickle cell" OR hemoglobinopathies OR hemoglobinopathy)
- #2. Topic=("Neonatal Screening" OR "Genetic Testing") OR Title=("Neonatal Screening" OR "Genetic Testing") OR TS=((dried AND blood AND spot AND sample) OR (dried AND blood AND spots AND sample) OR (prophylactic AND penicillin) OR (pneumococcal AND vaccine)) OR TI=((dried AND blood AND spot AND sample) OR (dried AND blood AND spots AND sample) OR (prophylactic AND penicillin) OR (pneumococcal AND vaccine))
- #3. #1 AND #2

Scopus (Elsevier) (ref)

- #1. "Hemoglobin C Disease" OR "Hemoglobin SC Disease" OR "Anemia Sickle Cell" OR "Hemoglobins, Abnormal" OR "Hemoglobin SC Disease" OR "Hemoglobin C Disease" OR "Hemoglobin Sickle" OR "Anemia Sickle Cell" OR "sickle cell" OR hemoglobinopathies OR hemoglobinopathy
- #2. Neonatal Screening OR Genetic Testing OR newborn screening
- #3. #1 AND #2

Anexo 4. Nivel de evidencia

Nivel de evidencia	
1++	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (29).

Anexo 5. Revisiones sistemáticas incluidas en el apartado de eficacia/efectividad y seguridad

Estudios sobre el cribado neonatal de enfermedad de células falciformes	
1er Autor, año País	Ruano Raviña A et al. (Avalia-t) (2004) (12) España
Objetivos	Principales: • Evaluar la factibilidad del cribado de hemoglobinopatías en Galicia • Evaluar el coste-efectividad, a partir de estudios publicados, de un programa de hemoglobinopatías en Galicia Secundarios: • Determinar si el cribado de hemoglobinopatías puede ser más coste-efectivo o beneficioso para algún tipo de hemoglobinopatía. • Determinar la factibilidad del cribado de hemoglobinopatías en subgrupos poblacionales.
Diseño/Muestra/Método	Fuentes de información: Búsqueda bibliográfica (revisión sistemática), Conjunto Mínimo Básico de datos de Galicia (CMBD), Instituto Galego de Estadística (IGE), Instituto Nacional de Estadística (INE) Elaboración de dos escenarios de cribado (universal y selectivo): Revisión sistemática de la literatura • Criterios de selección: › Diseño: Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorios, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos, estudios descriptivos de resultados de programas, estudios de coste-efectividad del cribado de hemoglobinopatías. › Tamaño muestra: no restricción, excepto en series de casos (>20 pacientes) › Objetivo del estudio: Evaluar la eficacia o efectividad de programas de cribado neonatal de hemoglobinopatías (anemia falciforme, talasemia), analizar los costes de un programa de cribado, determinar la prevalencia de hemoglobinopatías en España. (Exclusión: estudios de comparación de técnicas analíticas de detección y estudios de cribado prenatal o de consejo genético a padres). › Tipo de muestra: Procedentes de sangre de talón o de sangre de cordón umbilical. › Localización geográfica: Áreas en las que la raza predominante fuera la raza blanca. Se excluyeron estudios en áreas endémicas (África, Sudamérica, Asia). › Medidas de resultado: » Valoración de resultados de un programa de cribado, prevalencia de hemoglobinopatías » Estudios de costes que incluyeran en el modelo una situación de baja prevalencia

Intervención/ Grupo control	
Estudios incluidos	• Informes de evaluación y revisiones sistemáticas: 2 en Reino Unido (sobre factibilidad y coste-efectividad del cribado), 1 en USA sobre resultados de programas de cribado, 1 en España (de poca calidad) y 1 revisión Cochrane (sobre eficacia de la profilaxis antibiótica). • Estudios de prevalencia/incidencia de hemoglobinopatías: 7 en España (3 en neonatos), 4 en Europa, 1 en EUA. • Estudios descriptivos de programas de cribado: 4 EUA, 1 en Francia (sin medidas de resultado), 2 en EUA (con datos de mortalidad/morbilidad). • Estudios de comparación: 1 estudio de casos y controles en Francia (niños con anemia falciforme cribados y no cribados); 1 pruebas de cribado (sangre de talón o de cordón) (Francia), 1 cribado neonatal y prenatal (Australia). • Estudios de coste-efectividad: 5 estudios de coste-efectividad (realizados en Reino Unido y EUA). • Otros estudios: 1 estudio de errores en la clasificación fenotípica, 1 estudio sobre cribado prenatal
Resultados	• La mayor parte de los estudios son sobre incidencia/prevalencia de hemoglobinopatías. La incidencia de anemia falciforme era muy variable entre los diferentes estudios cuando se realizaba en población general y en grupos de riesgo. • No existen ECA sobre la eficacia del cribado. • En el único estudio de casos y controles sobre la efectividad del cribado neonatal (38 neonatos con anemia falciforme SS cribados frente a 69 neonatos enfermos no cribados), con un seguimiento de 6 años, la incidencia de secuestro esplénico, crisis dolorosas <48 horas fue significativamente menor en el grupo de niños cribados, mientras que no hubo diferencias significativas en la incidencia de cuadros infecciosos (meningitis o septicemias), anemia, síndrome pectoral agudo o nº de días de hospitalización. • Otros 2 estudios (en EUA) describen resultados de la efectividad del cribado (mortalidad/morbilidad), pero no existe grupo de comparación. • No existen evaluaciones de la efectividad del cribado a largo plazo. • El coste por prueba oscila entre 0,10-3,30 dólares americanos. El cribado se hace coste-efectivo a medida que aumenta la prevalencia de la población de riesgo: en poblaciones con elevada proporción de población de riesgo es coste-efectivo hacer cribado universal y en poblaciones con baja proporción de población de riesgo se debe hacer un cribado selectivo o no cribado.

	- Las hemoglobinopatías constituyen dos entidades clínicas diferenciadas (hemoglobinopatías estructurales y talasemias), por lo que su abordaje ante un posible cribado debe ser diferente. - El cribado de la anemia de células falciformes ha demostrado ser efectivo en cuanto a la reducción en la mortalidad de los recién nacidos afectados por esta patología. - El cribado de talasemias, con la evidencia disponible, no ha mostrado ser efectivo en la reducción de la mortalidad. El cribado de esta condición no se realiza de modo sistemático en la actualidad. - Las técnicas de detección de hemoglobinopatías actuales han mostrado tener una sensibilidad y especificidad muy cercanas al 100%. - La efectividad y coste-efectividad del cribado de hemoglobinopatías estructurales se ven condicionadas por la prevalencia de la enfermedad y por tanto por el sustrato étnico en las diferentes localizaciones geográficas. - En Galicia, la prevalencia de hemoglobinopatías estructurales en la población autóctona se presume despreciable si bien los datos disponibles son escasos. - El coste-efectividad del cribado de hemoglobinopatías estructurales en Galicia presenta grandes diferencias en función de la realización de un cribado universal o de un cribado selectivo. El cribado selectivo es, con diferencia, la opción más coste-efectiva. - El coste-efectividad de este cribado también depende del volumen de muestras analizadas. Galicia se sitúa en el umbral de nacimientos mínimo (unos 25 000) a partir del cual se considera que un posible cribado en masa es coste-efectivo. - Es previsible un aumento de la prevalencia de la anemia falciforme por el flujo de inmigrantes en los próximos años. A medida que aumenta la prevalencia, las diferencias entre el coste-efectividad de un cribado selectivo frente a un cribado universal van disminuyendo.
Conclusiones	
Recomendaciones	- Sería necesario establecer un registro autonómico o hacer un estudio riguroso para conocer cual es el impacto real de las hemoglobinopatías en Galicia - Es necesario el estudio del impacto sanitario que pueden generar las migraciones en Galicia y en España, ya que la llegada de extranjeros de países menos desarrollados es un fenómeno nuevo sobre el que las repercusiones sociosanitarias se han empezado a estudiar recientemente. La consideración de la migración entre los determinantes de salud tiene muchos antecedentes en países con tradición histórica de recibir extranjeros. Tal es el caso de países como los Estados Unidos, Francia o el Reino Unido, donde las variables como raza o país de origen frecuentemente son incluidas en estudios poblacionales de salud. - Una de las principales carencias es la inexistencia de registros adecuados de la población inmigrante, ya que estos permitirían un mejor conocimiento de sus características y planificar de un modo más adecuado la atención a sus problemas de salud. Es recomendable por tanto el desarrollo de registros de estos individuos que permitan conocer aquellos enfermos o portadores de hemoglobinopatías. - Sería necesaria la realización de un estudio de coste-efectividad sobre cribado de hemoglobinopatías más riguroso en el que se empleasen unas cifras más reales de la prevalencia de la enfermedad y se tuviesen en cuenta los costes generados por el consejo genético que se debería dar. También debería especificarse qué profesionales serían los encargados de dar este tipo de información. En esta línea, los resultados de ese estudio o estudios de coste-efectividad deberían expresarse de modo homogéneo para facilitar la comparación entre ellos. - Este informe deberá ser revisado dentro de 5 años, de acuerdo con las cifras de inmigrantes en esa época y las posibles uniones interraciales.
Calidad de la evidencia	- La mayor parte de los estudios primarios se clasificaron en los grupos III-3 y IV (baja calidad de la evidencia) de la clasificación de la evidencia elegida (National Health and Medical Research Council, NHMRC). Un ECA sobre profilaxis antibiótica se clasificó en el nivel II (al menos 1 ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma adecuada). - No se valoró la calidad de la evidencia de las revisiones sistemáticas y de los estudios económicos recuperados - Calidad de la evidencia en la revisión: 3
Comentarios	

1er Autor, año País	Lees C et al. (2010) (30) Reino Unido
Objetivo	Evaluar si existe evidencia que el cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes en lugar de diagnóstico sintomático reduce los resultados adversos a corto y largo plazo en los niños en los que se detecta la enfermedad, sin resultados negativos en la población cribada.
Diseño/Muestra/ Método	Revisión sistemática de la literatura • Criterios de selección: » Diseño: Ensayos clínicos aleatorios o cuasi-aleatorios con grupo control que comparen el diagnóstico por cribado (universal o de alto riesgo) con el diagnóstico clínico » Población: Niños » Medidas de resultado: » Niños con enfermedad de células falciforme (en los 5 primeros años de vida): Mortalidad (por la enfermedad o sus complicaciones), ingresos hospitalarios, incidencia de complicaciones sin ingreso hospitalario, desarrollo del niño. Medidas de resultado de seguridad: efectos adversos del diagnóstico (incluidos efectos psicológicos y familiares), del resultado falso negativo (retraso diagnóstico), de la dificultad para comunicar el resultado del cribado; medidas de calidad de vida » Niños cribados sanos: Efectos adversos del resultado falso positivo (ansiedad), del diagnóstico de portador sano (daño psicológico, interferencia en relaciones familiares, conceptos erróneos, falta de comunicación de resultados, resultados falsos positivos o falsos negativos...), costes directos del cribado
Intervención/grupo control	• Intervención: Cribado neonatal de enfermedad de células falciformes • Grupo control: Diagnóstico clínico de enfermedad de células falciforme
Estudios incluidos	• No se localizaron ensayos sobre cribado neonatal de enfermedad de células falciformes
Resultados	• No resultados sobre cribado
Conclusiones	• Existe falta de evidencia basada en ensayos clínicos sobre el cribado neonatal de anemia falciforme • Existe evidencia del beneficio del tratamiento precoz, que es posible gracias al cribado, y existen algunas revisiones y análisis económicos no procedentes de ensayos, que sugieren que el cribado es apropiado. Por tanto los proveedores de asistencia sanitaria deben evaluar si la información que proporcionan estos estudios es relevante, en la práctica clínica y en su situación, para la toma de decisiones con respecto al cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes. • Deben tenerse en cuenta las revisiones sistemáticas sobre intervenciones o tratamientos precoces, como la profilaxis con penicilina, la vacuna neumocócica o la educación de los padres. • No hay ensayos incluidos en la revisión y no se han identificado ensayos relevantes hasta julio de 2008. Por tanto, no se actualizará la revisión hasta la publicación de nuevos estudios.
Recomendaciones	
Calidad de la evidencia	No valorable

Comentarios	El cribado neonatal de enfermedad de células falciformes se apoya en evidencia procedente de estudios observacionales y de la evidencia indirecta de un ensayo clínico aleatorio sobre la profilaxis con penicilina en anemia falciforme (SS). Existen recomendaciones de diversas agencias sobre el cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes. Las autoras comentan que sería deseable disponer de información basada en un ECA bien diseñado para elaborar recomendaciones, pero que en la actualidad un ECA podría considerarse poco ético, a la vista del claro beneficio del tratamiento profiláctico precoz con penicilina. Este documento es una actualización de una revisión Cochrane 2001.	
1er Autor, año País	Lin K et al. (2007) AHRQ (31) Estados Unidos de América	
Objetivo	Encontrar nueva evidencia de alta calidad con respecto a los beneficios y daños potenciales del cribado de hemoglobinopatías en neonatos	
Diseño/Muestra/Método	Revisión sistemática de la literatura	
Intervención/Grupo control		
Estudios incluidos		

	Beneficios. • Los programas nacionales de cribado neonatal universal de hemoglobinopatías se han basado en la extrapolación de la evidencia de los beneficios de la profilaxis precoz con penicilina, más que en la evidencia del beneficio en ensayos sobre el cribado comparado con la ausencia de cribado. • En la búsqueda no se han identificado nuevos ECA sobre el cribado de hemoglobinopatías en neonatos. • En una búsqueda suplementaria se ha identificado una revisión Cochrane de ECA sobre profilaxis antibiótica en niños con drepanocitosis (homocigota), en la que se concluye que los niños con profilaxis tienen un riesgo significativamente menor de infección neumocócica, con muy pocos efectos secundarios. Daños • Los resultados falsos positivos y falsos negativos del cribado son escasos. • Las tecnologías de cribado son capaces de identificar numerosas variantes de Hb de escaso significado clínico. No existe consenso sobre cual es la técnica de cribado óptima • La identificación de niños portadores de rasgo falciforme supone un beneficio incierto y tiene el potencial de causar daños psicológicos. Tres estudios han puesto de manifiesto los posibles perjuicios de comunicar el estado de portador a los padres de los recién nacidos afectados. Entre los teóricos perjuicios de notificar a los padres el estado de portador del recién nacido están la estigmatización y la discriminación, efecto negativo en la autoestima, la ansiedad sobre futuros problemas de salud, o la detección de no paternidad. Recomendaciones de otros grupos • Maternal and Child health Bureau and American College of Medical Genetics incluyen los síndromes drepanocíticos mayores entre las enfermedades del panel de cribado neonatal. • American Academy of pediatrics recomienda el cribado neonatal universal de enfermedad de células falciformes y la prueba de confirmación en una segunda muestra de sangre antes de 2 meses de edad. • National Health Service de Reino Unido establece un programa de cribado prenatal y neonatal para enfermedad de células falciformes y talasemia • National Heart, Lung and Blood Institute recomienda el cribado neonatal universal Otros aspectos: • Falta de investigación sobre efectos psicosociales de comunicar el estado de portador a los padres o como realizar el consejo genético para minimizar los efectos perjudiciales. • No existe consenso sobre la técnica de cribado óptima, aunque la mayoría de los estados de EUA usan IEF o HPLC. Existen investigaciones en marcha sobre el uso de nuevas técnicas como el uso de la espectrometría de tandem masas • La introducción universal de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente ha hecho el cribado universal de anemia falciforme menos efectivo que el cribado selectivo. • Aunque en los niños con anemia falciforme SC se recomienda la profilaxis antibiótica hasta los 5 años, no es seguro que estos niños necesiten la profilaxis pues no se ha demostrado su beneficio en ningún ECA.
Conclusiones	• Desde 1996 no se ha encontrado nueva evidencia sustancial sobre los beneficios o daños de cribado den hemoglobinopatías en neonatos. • Se necesitan nuevas investigaciones para identificar prácticas de Counselling que minimicen los efectos psicosociales negativos de comunicar el estado de portador y para desarrollar métodos alternativos de cribado, capaces de identificar exclusivamente hemoglobinopatías clínicamente relevantes.
Recomendaciones	
Calidad de la evidencia	No se evalúa
Comentarios	Este documento es una actualización de una revisión de 1996.

Estudios que permiten extrapolar su beneficio al cribado neonatal de enfermedad de células falciformes	
1er Autor, año País	Hirst C et al. (2010) (33) Reino Unido
Objetivo	Determinar si la profilaxis antibiótica es eficaz para prevenir la infección neumocócica en niños con enfermedad de células falciformes. Explorar si existe una edad apropiada para suspender la profilaxis antibiótica de forma segura, sin aumentar el riesgo de infección. Examinar si existen potenciales efectos adversos a largo plazo, individuales o colectivos, de la profilaxis antibiótica.
Diseño/Muestra/Método	Revisión sistemática de la literatura y metanálisis • Criterios de selección: » Diseño: Ensayos clínicos aleatorios o cuasi-aleatorios que comparen la profilaxis antibiótica para prevenir la infección neumocócica en niños con drepanocitosis con placebo, con no tratamiento o con otro tratamiento. » Población: Niños menores de 16 años con enfermedad de células falciformes homocigota (SS), o heterocigota doble (Sβ^TTalasemia, Sβ^TTalasemia o SC), en cualquier contexto. » Medidas de resultado: » Primarias: Incidencia de infección por neumococo, confirmada en cultivo microbiológico; muertes. » Secundarias: Efectos adversos del fármaco, aislamiento de microrganismos resistente a antibióticos, necesidad de otras pautas de tratamiento antibiótico, cumplimiento de la profilaxis antibiótica
Intervención/grupo control	• Intervención: Profilaxis antibiótica (oral diaria o intramuscular mensual) • Grupo control: Tratamiento placebo, ausencia de tratamiento o tratamiento alternativo (por ejemplo, vacunación antineumocócica o frente a Hib)
Estudios incluidos	Se seleccionaron 3 ensayos clínicos aleatorios (ECA) que cumplan los criterios de selección: 2 ECA sobre el efecto de realizar la profilaxis antibiótica y 1 ECA sobre el efecto de suspenderla: • 1 ECA en 265 niños de Jamaica, con anemia falciforme homocigota (6-36 meses en el momento del reclutamiento), distribuidos aleatoriamente en 4 grupos según el tratamiento recibido (penicilina intramuscular mensual, no tratamiento, vacunación Hib, vacunación polisacárida de neumococo). La profilaxis se retiró a los 3 años de edad, pero los niños se siguieron hasta los 5 años de edad. • Ensayo PROPS, 215 niños de EUA, con anemia falciforme homocigota (3-36 meses en el momento del reclutamiento), distribuidos aleatoriamente en 2 grupos (penicilina oral 2 veces al día o placebo con vitamina C). Los 2 grupos recibieron la vacuna antineumocócica (de polisacáridos) a 1 y 2 años de edad. El ensayo se suspendió antes de tiempo debido al beneficio en el grupo de intervención. • Ensayo PROPS II, 400 niños de EUA, con anemia falciforme homocigota o doble heterocigota (S80), distribuidos aleatoriamente en 2 grupos (suspender o continuar la profilaxis antibiótica en niños >5 años de edad) para determinar la incidencia de la infección neumocócica al suspender la administración de penicilina a partir de los 5 años.

	Incidencia de infección neumocócica: - En el metanálisis de 2 ECA sobre el uso de la profilaxis: OR: 0,37 (IC 95%: 0,16-0,86); incidencia significativamente menor en el grupo con profilaxis antibiótica. - En el ECA sobre suspensión de la profilaxis: OR: 0,49 (IC 95%:0,09-2,71); no diferencias significativas entre los 2 grupos. Éxitos: - En el estudio de Jamaica no se produjeron éxitos. - En el ensayo PROPS 0 éxitos en el grupo de intervención y 3 en el grupo control. OR: 0,11 (IC 95%:0,01-2,11); no diferencias significativas entre los 2 grupos. - En el ensayo PROPS II 0 éxitos por infección pero 2 éxitos por síndrome torácico agudo en el grupo de intervención y 2 éxitos por ACV en el grupo control; OR: 0,99 (IC 95%:0,14-7,10). Efectos adversos: No efectos adversos importantes en los grupos tratados con penicilina. Resistencia a antibióticos: no diferencias significativas de neumococos resistentes a antibióticos entre el grupo de intervención y el grupo control. Necesidad de otras pautas antibióticas. Solo se analizó en el PROPS II y no hubo diferencias significativas entre el grupo de intervención y el grupo placebo Cumplimiento de la profilaxis antibiótica - En el ensayo de Jamaica se decidió la pauta de penicilina IM mensual para minimizar el incumplimiento. - En el PROPS no se pudo realizar la evaluación del cumplimiento de la profilaxis debido a la falta de datos.
Conclusiones	- La profilaxis con penicilina reduce la incidencia de infección neumocócica en niños con anemia falciforme (SS o SβTal), menores de 5 años de edad. El riesgo de infección en niños mayores de 5 años es bajo, y el ensayo PROPS II no muestra un aumento significativo en el riesgo al suspender la penicilina profiláctica a esa edad. - Datos observacionales pueden ayudar a dilucidar el riesgo de infección cuando se suspende la profilaxis con penicilina. Además se necesitan mayor investigación sobre la prevalencia e importancia clínica de los microorganismos resistentes.
Recomendaciones	
Calidad de la evidencia	El ensayo PROPS es un ECA bien realizado, con poco riesgo de sesgos, el ensayo jamaicano presenta más riesgos de sesgo (en la aleatorización, no ciego...) Calidad de la evidencia de la revisión: 2-
Comentarios	Esta es una actualización de una revisión Cochrane del año 2002

1er Autor, año País	Davies C et al. (2012) (32) Reino Unido
Objetivo	Determinar la eficacia de las vacunación neumocócicas (con vacunas de polisacáridos o conjugadas) para prevenir la morbilidad y mortalidad en adultos y niños con enfermedad de células falciformes.
Diseño/Muestra/ Método	Revisión sistemática de la literatura • Criterios de selección: › Diseño: Ensayos clínicos aleatorios o cuasi-aleatorios. › Población: Personas de cualquier edad con enfermedad de células falciformes (SS, SC, SβTalasemia, SβTalasemia) en cualquier contexto (países desarrollados o en vías de desarrollo). › Medidas de resultado: » Primarias: Incidencia de infección por neumococo, confirmada (en cultivo, PCR,...); incidencia de neumonía, éxitus. » Secundarias: Inmunogenicidad de la vacuna (niveles de anticuerpo y actividad opsonica; efectos adversos relacionados con la vacuna
Intervención/grupo control	• Intervención: Pautas de vacunación neumocócica polisacárida (PPV) o conjugada (PCV) • Grupo control: Otras pautas de vacunación o no vacunación
Estudios incluidos	Se seleccionaron 5 ensayos clínicos aleatorios (ECA) que cumplieran los criterios de selección (547 participantes) • 1 ECA compara la vacuna PPV14 con la vacuna Hib • 1 ECA compara la vacuna PPV14 con placebo • 1 ECA compara una pauta con PPV23 frente a una pauta con PCV7+PPV23 • 1 ECA compara una pauta con PCV9+PPV23 frente a una pauta vacuna Hib+PPV23 • 1 ECA compara 3 pautas después de una vacunación inicial con 3 dosis de PCV9; Una dosis adicional de PCV9, PPV23, Hib
Resultados	Incidencia de infección neumocócica: • Solo 1 ensayo recoge la incidencia de infección neumocócica: la vacuna (PPV14) no reduce significativamente el riesgo de infección en niños <3 años (OR: 3,01; IC 95%: 0,65-13,91). Se asume que no se produjeron éxitus. Solo se describieron efectos adversos menores. • En 3 ECA con vacuna conjugada, se encontró un aumento de anticuerpos en el grupo de intervención comparado con el grupo control. En estos estudios no se midieron resultados clínicos (Incidencia de infección neumocócica, éxitus). • Efectos adversos: No efectos adversos importantes en ninguno de los estudios.

Conclusiones	• Ensayos previos han demostrado que la vacuna neumocócica conjugada es segura y efectiva en población sana, incluyendo el grupo de edad <2 años. • Los ECA incluidos en esta revisión han demostrado la inmunogenicidad (capacidad para inducir respuesta inmune, sin la cual no existe protección) de estas vacunas, y estudios observacionales en personas con enfermedad de células falciformes apoyan estos hallazgos, por lo que se recomienda el uso de vacunas conjugadas en personas con anemia falciforme. • Se necesitan ECA en personas con anemia falciforme para determinar la pauta de vacunación óptima cuando se disponga de vacunas potencialmente más efectivas. En los ECA deberían medirse resultados de efectividad clínica.
Recomendaciones	Los autores recomiendan el uso de la vacuna neumocócica conjugada en personas con anemia falciforme.
Calidad de la evidencia	Tres de los ensayos presentan riesgo moderado de sesgo y 2 ensayos presentan bajo riesgo de sesgo. Calidad de la evidencia de la revisión: 2-
Comentarios	Este documento es una actualización de una revisión Cochrane de 2004. Los ensayos incluidos en esta revisión fueron publicados entre 1983-2003, por lo que no se planea actualizar la revisión hasta la publicación de nuevos ECA. La revisión no demuestra si la vacuna previene la infección neumocócica o reduce las tasas de mortalidad. La recomendación del uso de la vacuna conjugada en personas con anemia falciforme se basa en estudios en población general en los que se ha demostrado que la vacuna PCV7 es eficaz para reducir significativamente la incidencia de infección neumocócica en niños vacunados, por lo que se ha introducido su uso en los calendarios de vacunación infantil.

Anexo 6. Estudios primarios sobre programas de cribado neonatal de enfermedad de células falciformes

Autor/año/ País	Diseño/ Población	Objetivo	Medidas de resultados	Resultados	Conclusiones autores/ Comentarios	Nivel calidad*																				
Quinn et al. (35) 2004 EUA (Dallas)	Serie de casos longitudinal Niños diagnosticados de anemia falciforme (AF) en el programa de cribado neonatal (Cohorte de neonatos de Dallas) Seguimiento 18 años (1983-2002)	Determinar los datos de supervivencia de niños con AF que mejor reflejen el impacto del tratamiento actual de la AF	Mortalidad: • Incidencia • Supervivencia Morbilidad: • Incidencia ACV • Supervivencia ACV	Niños con anemia falciforme (AF): 711 (431 SS, 215 SC, 17 SP ^o , 48 SP ⁺)	Conclusión: La mortalidad ha descendido, la edad media de muerte ha aumentado y menos pacientes mueren por infección. El seguimiento a largo plazo de las personas con AF es muy importante y la cohorte de neonatos de Dallas es una potente herramienta para monitorizar la supervivencia e identificar predictores de resultado. Comentarios: Cribado neonatal desde 1983	3																				
				<table><tr><th rowspan="2">Variables</th><th colspan="2">Genotipo</th></tr><tr><th>SS+SP^o</th><th>SC+SP⁺</th></tr><tr><td>Edad 1ª consulta (meses)</td><td>3,9 (0,9-17,1)</td><td>5 (0,8-173,8)</td></tr><tr><td>Mediana (rango)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Seguimiento (años)</td><td>7,9 (0,1-18,9)</td><td>6,9 (0,1-17,7)</td></tr><tr><td>Mediana (rango)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mortalidad desconocida</td><td>11%</td><td>24,6%</td></tr></table>			Variables	Genotipo		SS+SP ^o	SC+SP ⁺	Edad 1ª consulta (meses)	3,9 (0,9-17,1)	5 (0,8-173,8)	Mediana (rango)			Seguimiento (años)	7,9 (0,1-18,9)	6,9 (0,1-17,7)	Mediana (rango)			Mortalidad desconocida	11%	24,6%
				Variables				Genotipo																		
							SS+SP ^o	SC+SP ⁺																		
				Edad 1ª consulta (meses)			3,9 (0,9-17,1)	5 (0,8-173,8)																		
				Mediana (rango)																						
				Seguimiento (años)			7,9 (0,1-18,9)	6,9 (0,1-17,7)																		
				Mediana (rango)																						
				Mortalidad desconocida			11%	24,6%																		
				<table><tr><th colspan="2">Éxitus</th></tr><tr><td>Total</td><td></td></tr><tr><td>N</td><td>25</td></tr><tr><td>Edad media (años)</td><td>5,6</td></tr><tr><td>Incidencia*</td><td>0,59</td></tr><tr><td>Supervivencia a 18 años (IC 95%)</td><td>85,6% (73,4-97,8)</td></tr><tr><td>Por AF</td><td></td></tr><tr><td>N</td><td>15</td></tr><tr><td>Incidencia*</td><td>0,40</td></tr><tr><td>Supervivencia (0-18 años) (IC 95%)</td><td>93,6% (89,8-97,4)</td></tr></table>			Éxitus		Total		N	25	Edad media (años)	5,6	Incidencia*	0,59	Supervivencia a 18 años (IC 95%)	85,6% (73,4-97,8)	Por AF		N	15	Incidencia*	0,40	Supervivencia (0-18 años) (IC 95%)	93,6% (89,8-97,4)
Éxitus																										
Total																										
N	25																									
Edad media (años)	5,6																									
Incidencia*	0,59																									
Supervivencia a 18 años (IC 95%)	85,6% (73,4-97,8)																									
Por AF																										
N	15																									
Incidencia*	0,40																									
Supervivencia (0-18 años) (IC 95%)	93,6% (89,8-97,4)																									
<table><tr><th colspan="2">ACV</th></tr><tr><td>N</td><td>30</td></tr><tr><td>Edad (años)</td><td>4,2 (0,6-12,7)</td></tr><tr><td>Mediana (rango)</td><td></td></tr><tr><td>Incidencia*</td><td>0,85</td></tr><tr><td>Supervivencia libre de ACV (0-18 años) (IC 95%)</td><td>88,5% (84,3-92,7)</td></tr></table>	ACV		N	30	Edad (años)	4,2 (0,6-12,7)	Mediana (rango)		Incidencia*	0,85	Supervivencia libre de ACV (0-18 años) (IC 95%)	88,5% (84,3-92,7)														
ACV																										
N	30																									
Edad (años)	4,2 (0,6-12,7)																									
Mediana (rango)																										
Incidencia*	0,85																									
Supervivencia libre de ACV (0-18 años) (IC 95%)	88,5% (84,3-92,7)																									
*Incidencia: nº casos/100 pacientes-año																										
Causas de mortalidad relacionada con AF:																										
• Sepsis: 5 (neumococo: 4 (26,6%), Hib: 1 (6,7%)) • Síndrome torácico agudo: 3 (20%) • Fallo multiorgánico: 2 (13,3%) • Multifactorial: 2 (13,3%) • Otras (IAM: 1 (6,7%), complicaciones ACV recurrente: 1 (6,7%), hemólisis por ceftriaxona: 1 (6,7%)).																										

Autor/año/ País	Diseño/ Población	Objetivo	Medidas de resultados	Resultados	Conclusiones autores/ Comentarios	Nivel calidad*																																	
Lerner et al. (38) 2009 EUA (Nueva York)	Serie de casos longitudinal Neonatos diagnosticados de enfermedad de células falciformes (AF) en el programa de cribado neonatal Seguimiento 27 años (1980-2006), divididos en 3 cohortes	Evaluar la tendencia local en la incidencia de enfermedad de células falciformes (AF) y estado de portador de rasgo falciforme (HbAS), en neonatos de raza negra. Evaluar el seguimiento clínico de las AF y las tasas de mortalidad en la cohorte de pacientes con AF.	Incidencia de AF homocigota (HbSS) y portador sano de rasgo falciforme (HbAS) en neonatos de raza negra: ● Global ● Por periodos Mortalidad por AF: ● Incidencia ● Supervivencia	Niños con AF: 213 (108 SS, 78 SC, 6 Sp*, 14 Sp*); 7 otros genotipos). Incidencia HbSS: 0,163% (1/615) en neonatos de raza negra <table><tr><th rowspan="2">Variables</th><th colspan="3">Periodos</th></tr><tr><th>1989-1993</th><th>2002-2006</th><th></th></tr><tr><td rowspan="2">Hb SS*</td><td>N</td><td>19</td><td>13</td></tr><tr><td>Incidencia (%)**</td><td>0,14</td><td>0,11</td></tr><tr><td rowspan="2">Hb AS*</td><td>N</td><td>1206</td><td>1011</td></tr><tr><td>Incidencia (%)**</td><td>8,26</td><td>8,52</td></tr></table> *En cohorte de neonatos de raza negra **No diferencias significativas entre los 2 periodos de tiempo	Variables	Periodos			1989-1993	2002-2006		Hb SS*	N	19	13	Incidencia (%)**	0,14	0,11	Hb AS*	N	1206	1011	Incidencia (%)**	8,26	8,52	Conclusión: Las actividades del cribado local pueden tener impacto sobre la atención especializada de la AF y sobre la tasa de mortalidad asociada a la enfermedad. La incidencia de HbSS ha permanecido estable a lo largo de 27 años, y en los últimos 18 años no se ha afectado la tasa de portadores de rasgo falciforme. Deberían reevaluarse los objetivos y criterios de la notificación del estado de portador de rasgo falciforme. Comentarios: Cribado neonatal desde 1975 Para los autores, el no descenso de incidencia de AF y de HbAS a lo largo del tiempo implica que la notificación del rasgo falciforme no ha tenido efecto demostrable en la elección reproductiva de los padres.	3												
Variables	Periodos																																						
	1989-1993	2002-2006																																					
Hb SS*	N	19	13																																				
	Incidencia (%)**	0,14	0,11																																				
Hb AS*	N	1206	1011																																				
	Incidencia (%)**	8,26	8,52																																				
				<table><tr><th>Variables</th><th></th><th>Resultado</th></tr><tr><td>Pérdida seguimiento (%)</td><td></td><td>12%</td></tr><tr><td>Éxitus**</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td rowspan="4">Total</td><td>N (%)</td><td>6 (2,8%)</td></tr><tr><td>Edad media (años)</td><td>2,9 (2m-5,3a)</td></tr><tr><td>Incidencia*</td><td>0,23</td></tr><tr><td>Supervivencia a 18 años</td><td>97%</td></tr><tr><td rowspan="6">Relacionador con AF</td><td>N</td><td>4 (1,9%)</td></tr><tr><td>Incidencia*</td><td>0,16</td></tr><tr><td>Supervivencia a 18 años</td><td>98%</td></tr><tr><td rowspan="2">Causas</td><td>Sepsis</td><td>2</td></tr><tr><td>Neumonía</td><td>1</td></tr><tr><td></td><td>Desconocida</td><td>1</td></tr></table> *Incidencia (0- 18 años): n° casos/100 pacientes-año **Último éxitus en 1997	Variables		Resultado	Pérdida seguimiento (%)		12%	Éxitus**			Total	N (%)	6 (2,8%)	Edad media (años)	2,9 (2m-5,3a)	Incidencia*	0,23	Supervivencia a 18 años	97%	Relacionador con AF	N	4 (1,9%)	Incidencia*	0,16	Supervivencia a 18 años	98%	Causas	Sepsis	2	Neumonía	1		Desconocida	1		
Variables		Resultado																																					
Pérdida seguimiento (%)		12%																																					
Éxitus**																																							
Total	N (%)	6 (2,8%)																																					
	Edad media (años)	2,9 (2m-5,3a)																																					
	Incidencia*	0,23																																					
	Supervivencia a 18 años	97%																																					
Relacionador con AF	N	4 (1,9%)																																					
	Incidencia*	0,16																																					
	Supervivencia a 18 años	98%																																					
	Causas	Sepsis	2																																				
		Neumonía	1																																				
		Desconocida	1																																				

Autor/año/ País	Diseño/ Población	Objetivo	Medidas de resultados	Resultados	Conclusiones autores/ Comentarios	Nivel calidad*																																																					
Teller et al. (36) 2007 Inglaterra (Londres)	Serie de casos longitudinal Neonatos diagnosticados de enfermedad de células falciformes (AF) en el programa de cribado neonatal universal del Este de Londres. Seguimiento 25 años (1983-2005).	Investigar los resultados en una cohorte neonatal en Reino Unido como referencia de la atención sanitaria de niños con enfermedad de células falciformes (AF).	Mortalidad por AF • Incidencia • Supervivencia Morbilidad AF Incidencia de: • 1º ICTUS • Crisis de dolor agudo • Secuestro esplénico agudo • Sepsis neumocócica • Crisis aplásica	Niños con AF: 252 (180 SS, 64 SC, 8 Sβ). Niños excluidos: 28 (21 identificados no vistos en la clínica, 5 diagnosticados clínicamente (4 por error en envío y 1 por error en toma de muestra), 2 éxitos por causas no relacionadas con AF). <table><tr><th rowspan="2">Variables</th><th colspan="2">Genotipo</th></tr><tr><th>SS</th><th>SC</th></tr><tr><td>Edad 1ª consulta (meses)</td><td></td><td>2,7</td></tr><tr><td>Mediana</td><td></td><td>(59% antes de 3 meses)</td></tr><tr><td>Seguimiento (años)</td><td>7,4</td><td>8,9</td></tr><tr><td>Mediana (rango IQ)</td><td>(4,0-12,6)</td><td>(2,9-13,0)</td></tr><tr><td>Pérdida seguimiento (%)</td><td>3,3%</td><td>1,6%</td></tr></table> Éxitus <table><tr><th>N</th><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>Incidencia* (IC 95%)</td><td>0,13 (0,02-0,47)</td><td>-</td></tr><tr><td>Supervivencia a 20 años (IC 95%)</td><td>99,0% (93,2-99,9)</td><td>-</td></tr></table> <table><tr><th>Causas</th><td>S. torácico agudo</td><td>Hemorragia cerebral</td></tr><tr><td></td><td>1</td><td>-</td></tr><tr><td></td><td>1</td><td>-</td></tr></table> Morbilidad (Incidencia*) <table><tr><td>Crisis de dolor (IC 95%)</td><td>63,9 (58,2-66,2)</td><td>13,9 (10,9-17,4)</td></tr><tr><td>Síndrome torácico agudo (IC 95%)</td><td>17,1 (14,6-18,8)</td><td>4,1 (2,6-6,2)</td></tr><tr><td>1er ACV (IC 95%)</td><td>0,3 (0,1-0,8)</td><td>0,0 (0,0-0,7)</td></tr><tr><td>Secuestro esplénico (IC 95%)</td><td>2,7 (1,9-3,6)</td><td>0,8 (0,2-1,9)</td></tr><tr><td>Sepsis neumocócica (IC 95%)</td><td>0,3 (0,1-0,8)</td><td>0,0 (0,0-0,7)</td></tr></table>	Variables	Genotipo		SS	SC	Edad 1ª consulta (meses)		2,7	Mediana		(59% antes de 3 meses)	Seguimiento (años)	7,4	8,9	Mediana (rango IQ)	(4,0-12,6)	(2,9-13,0)	Pérdida seguimiento (%)	3,3%	1,6%	N	2	0	Incidencia* (IC 95%)	0,13 (0,02-0,47)	-	Supervivencia a 20 años (IC 95%)	99,0% (93,2-99,9)	-	Causas	S. torácico agudo	Hemorragia cerebral		1	-		1	-	Crisis de dolor (IC 95%)	63,9 (58,2-66,2)	13,9 (10,9-17,4)	Síndrome torácico agudo (IC 95%)	17,1 (14,6-18,8)	4,1 (2,6-6,2)	1er ACV (IC 95%)	0,3 (0,1-0,8)	0,0 (0,0-0,7)	Secuestro esplénico (IC 95%)	2,7 (1,9-3,6)	0,8 (0,2-1,9)	Sepsis neumocócica (IC 95%)	0,3 (0,1-0,8)	0,0 (0,0-0,7)	Conclusión: La mortalidad de la enfermedad de células falciformes en la infancia puede ser virtualmente eliminada en el marco de una asistencia sanitaria con recursos suficientes, que enlace la atención comunitaria con la atención hospitalaria especializada. La AF continúa causando una importante morbilidad debida a las complicaciones agudas y al daño orgánico crónico. Se recomienda la creación de redes clínicas para optimizar el manejo de la AF. Comentarios: Cribado neonatal desde 1982 (inicialmente muestra de sangre de cordón umbilical y posteriormente en sangre capilar de talón.	3
Variables	Genotipo																																																										
	SS	SC																																																									
Edad 1ª consulta (meses)		2,7																																																									
Mediana		(59% antes de 3 meses)																																																									
Seguimiento (años)	7,4	8,9																																																									
Mediana (rango IQ)	(4,0-12,6)	(2,9-13,0)																																																									
Pérdida seguimiento (%)	3,3%	1,6%																																																									
N	2	0																																																									
Incidencia* (IC 95%)	0,13 (0,02-0,47)	-																																																									
Supervivencia a 20 años (IC 95%)	99,0% (93,2-99,9)	-																																																									
Causas	S. torácico agudo	Hemorragia cerebral																																																									
	1	-																																																									
	1	-																																																									
Crisis de dolor (IC 95%)	63,9 (58,2-66,2)	13,9 (10,9-17,4)																																																									
Síndrome torácico agudo (IC 95%)	17,1 (14,6-18,8)	4,1 (2,6-6,2)																																																									
1er ACV (IC 95%)	0,3 (0,1-0,8)	0,0 (0,0-0,7)																																																									
Secuestro esplénico (IC 95%)	2,7 (1,9-3,6)	0,8 (0,2-1,9)																																																									
Sepsis neumocócica (IC 95%)	0,3 (0,1-0,8)	0,0 (0,0-0,7)																																																									

*Incidencia (0-16 años); n° casos/100 pacientes-año

*Incidencia (0-16 años); nº casos/100 pacientes-año

Autor/año/ País	Diseño/ Población	Objetivo	Medidas de resultados	Resultados	Conclusiones autores/ Comentarios	Nivel calidad*																																										
King et al. (34) 2007 Jamaica	Estudio retrospectivo de cohortes Cohorte de estudio: Neonatos diagnosticados de enfermedad de células falciformes (HbSS) en el programa de cribado neonatal universal de Jamaica en el período 1995-2006 (seguimiento de 11 años). Cohorte de comparación: cohorte histórica del Estudio de la cohorte jamaicana de enfermedad de células falciformes (Jamaican Sickle Cell Cohort Study), en el período 1973-1981. La cohorte se dividió en tres subgrupos: período 1973-1975; período 1975-1979 y período 1979-1981)	Evaluar el programa de cribado neonatal de enfermedad de células falciformes (AF) existente en Jamaica.	Mortalidad por AF • Incidencia • Supervivencia Morbilidad AF Incidencia de: • 1º ICTUS • Crisis de dolor • Síndrome torácico agudo • Secuestro esplénico agudo • Sepsis neumocócica • Crisis aplásica	Niños con HbSS: 435 detectados; 395 (90,8%) evaluados <table><tr><th>Variables</th><th>Cohorte de estudio 1995-2006</th><th>Cohorte jamaicana 1979-1981</th></tr><tr><td>Sin seguimiento (%)</td><td>9,2%</td><td></td></tr><tr><td>Tiempo de seguimiento (mediana, rango)</td><td>5,1 años (0,15-10,9)</td><td></td></tr><tr><td colspan="3">Éxitus</td></tr><tr><td>N</td><td>7 (1,8%)</td><td>17,6 %</td></tr><tr><td>Edad (rango)</td><td>2m-10 años</td><td></td></tr><tr><td>Supervivencia a 10 años (IC 95%)</td><td>91% (73-98)</td><td>87% * (80-93) **</td></tr><tr><td colspan="3">Morbilidad</td></tr><tr><td>Síndrome torácico agudo (%)</td><td>49,5</td><td></td></tr><tr><td>Secuestro esplénico (%)</td><td>32,2</td><td></td></tr><tr><td>Crisis aplásica (%)</td><td>3,8</td><td></td></tr><tr><td>Sepsis por salmonella (%)</td><td>3,8</td><td></td></tr><tr><td>ACV (95%)</td><td>3,3</td><td></td></tr><tr><td>Enfermedad neumocócica invasiva (%)</td><td>2,2</td><td></td></tr></table> *Diferencias estadísticamente significativas **Subgrupo 1979-1981	Variables	Cohorte de estudio 1995-2006	Cohorte jamaicana 1979-1981	Sin seguimiento (%)	9,2%		Tiempo de seguimiento (mediana, rango)	5,1 años (0,15-10,9)		Éxitus			N	7 (1,8%)	17,6 %	Edad (rango)	2m-10 años		Supervivencia a 10 años (IC 95%)	91% (73-98)	87% * (80-93) **	Morbilidad			Síndrome torácico agudo (%)	49,5		Secuestro esplénico (%)	32,2		Crisis aplásica (%)	3,8		Sepsis por salmonella (%)	3,8		ACV (95%)	3,3		Enfermedad neumocócica invasiva (%)	2,2		Conclusión: La supervivencia estimada en la muestra de estudio comparada con la cohorte jamaicana. Este estudio continúa demostrando los beneficios del cribado neonatal y las intervenciones tempranas en la enfermedad de células falciformes. Además, pone de relieve algunas áreas de atención continuada y de desarrollo de investigación. Aunque el sistema actual está prestando un servicio esencial y beneficioso, el estudio subraya la necesidad de los programas de cribado de ser programas de atención integral para ser completamente efectivos. Comentarios: En el programa de cribado de Jamaica la prueba de cribado se realiza en sangre de cordón umbilical.	2-
Variables	Cohorte de estudio 1995-2006	Cohorte jamaicana 1979-1981																																														
Sin seguimiento (%)	9,2%																																															
Tiempo de seguimiento (mediana, rango)	5,1 años (0,15-10,9)																																															
Éxitus																																																
N	7 (1,8%)	17,6 %																																														
Edad (rango)	2m-10 años																																															
Supervivencia a 10 años (IC 95%)	91% (73-98)	87% * (80-93) **																																														
Morbilidad																																																
Síndrome torácico agudo (%)	49,5																																															
Secuestro esplénico (%)	32,2																																															
Crisis aplásica (%)	3,8																																															
Sepsis por salmonella (%)	3,8																																															
ACV (95%)	3,3																																															
Enfermedad neumocócica invasiva (%)	2,2																																															

Autor/año/ País	Diseño/ Población	Objetivo	Medidas de resultados	Resultados	Conclusiones autores/ Comentarios	Nivel calidad*																					
Cela et al. (8) 2007 España (Madrid)	Serie de casos (estudio de prevalencia de enfermedad de células falciformes en una cohorte de neonatos cribados) Neonatos diagnosticados de enfermedad de células falciformes (AF) en el programa de cribado neonatal universal de Madrid. Seguimiento 3 años (2003-2005).	Presentar los resultados de los primeros 32 meses de implantación del programa de cribado universal neonatal de enfermedad de células falciformes (AF) en la Comunidad de Madrid.	Incidencia: • AF • Portador - Mortalidad: • Frecuencia	Niños analizados: 190 238 Niños con AF: 31 (26 FS, 3 FSC, 2 Sß) Niños portadores de rasgo falciforme (FAS): 732 (3.85/1000 nacimientos; 1/259) Resultados falsos positivos: 0 Resultados falsos negativos: No pueden evaluarse <table><tr><th>Variables</th><th></th><th>AF</th></tr><tr><td>Edad 1ª consulta (días), Media (rango)</td><td></td><td>39 (2-218)</td></tr><tr><td>Pérdida seguimiento (%)</td><td></td><td>3,2%</td></tr><tr><td>Incidencia (período 2003-2005)</td><td></td><td>0,16/1000 (1/6136)</td></tr><tr><th>Éxitus</th><td></td><td></td></tr><tr><td>N (%)</td><td></td><td>1 (3,2%)</td></tr><tr><td>Causa</td><td>Prematuridad (no relacionada con AF)</td><td>1</td></tr></table>	Variables		AF	Edad 1ª consulta (días), Media (rango)		39 (2-218)	Pérdida seguimiento (%)		3,2%	Incidencia (período 2003-2005)		0,16/1000 (1/6136)	Éxitus			N (%)		1 (3,2%)	Causa	Prematuridad (no relacionada con AF)	1	Conclusión: Aunque la enfermedad de células falciformes ha sido considerada anecdótica en España hasta fechas recientes, el aumento de la inmigración ha supuesto un notable incremento en su diagnóstico. Se espera que el programa de cribado neonatal disminuya la morbilidad y mortalidad en los primeros años de vida. Comentarios: Estrictamente no es un estudio sobre enfermos de AF, aunque presenta datos de mortalidad.	3
Variables		AF																									
Edad 1ª consulta (días), Media (rango)		39 (2-218)																									
Pérdida seguimiento (%)		3,2%																									
Incidencia (período 2003-2005)		0,16/1000 (1/6136)																									
Éxitus																											
N (%)		1 (3,2%)																									
Causa	Prematuridad (no relacionada con AF)	1																									
Gulbis et al. (37) 2009 Bélgica	Serie de casos (estudio de prevalencia de enfermedad de células falciformes en una cohorte de neonatos cribados) Neonatos diagnosticados de enfermedad de células falciformes (AF) en el programa de cribado neonatal universal de Bruselas y Lieja. Seguimiento	Presentar la experiencia en el cribado neonatal de hemoglobinopatías y la incidencia de hemoglobinopatías en Bruselas y Lieja.	Incidencia: • AF • Portador - Mortalidad: • Frecuencia	Niños analizados: 191 783 Niños con AF: 123 (99 SS, 17 SC, 75 ß) Niños portadores de rasgo falciforme (FAS): 2929 (15,3/1000 nacimientos: 1/65) Resultados falsos positivos: 0 Resultados falsos negativos: No pueden evaluarse <table><tr><th>Variables</th><th></th><th>AF</th></tr><tr><td>Edad 1ª consulta (días), Media (rango)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Pérdida seguimiento (N)</td><td></td><td>3</td></tr><tr><td>Incidencia (período 1994-2007)</td><td></td><td></td></tr><tr><th>Éxitus</th><td></td><td></td></tr><tr><td>N (%)</td><td></td><td>2</td></tr></table>	Variables		AF	Edad 1ª consulta (días), Media (rango)			Pérdida seguimiento (N)		3	Incidencia (período 1994-2007)			Éxitus			N (%)		2	Conclusión: El programa de cribado neonatal fue efectivo porque no se identificaron casos de hemoglobinopatía grave después del período neonatal. Los niños afectados recibieron atención médica desde el nacimiento. El programa de cribado ha sido un excelente instrumento de educación sanitaria durante más de 12 años.	3			
Variables		AF																									
Edad 1ª consulta (días), Media (rango)																											
Pérdida seguimiento (N)		3																									
Incidencia (período 1994-2007)																											
Éxitus																											
N (%)		2																									

