

# DetECCIÓN PRECOZ NEONATAL DE ANEMIA FALCIFORME Y OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID. ESTUDIO PILOTO

E. Dulín Iníguez<sup>a</sup>, M.<sup>a</sup>A. Cantalejo López<sup>b</sup>, M.<sup>a</sup>E. Cela de Julián<sup>b</sup> y P. Galarón García<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Metabolopatías. Plan de Prevención de Minusvalías.

<sup>b</sup>Sección de Oncohematología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

## Objetivo

Conocer la incidencia de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la población neonatal de la comunidad de Madrid y determinar la necesidad de realizar su cribado neonatal.

## Métodos

El estudio se realiza sobre el mismo espécimen de sangre seca impregnada en papel, que se utiliza para la detección precoz de hipotiroidismo congénito e hiperplasia suprarrenal congénita.

Se han incluido especímenes de sangre de recién nacidos, procedentes de todos los hospitales públicos y privados del ámbito de la comunidad de Madrid (CAM). El estudio se ha realizado de forma universal. La detección de variantes de hemoglobina se lleva a cabo mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El sistema automático VARIANT separa e identifica las hemoglobinas F, A1c, A, S, C, E/A2 y D. La presencia de variantes se confirma con cromatografías específicas para betatalasemia (intercambio iónico) y cadenas de globina (fase reversa), con gradientes más expandidos.

## Resultados

Se han analizado un total de 29.253 especímenes de sangre y se han detectado 98 casos con alguna variante de hemoglobina, con una incidencia global de 1/299, cinco de ellos fueron diagnosticados de anemia falciforme (HbFS y HbFSβtal), con una incidencia de 1/5.851 y 71 casos con rasgo falciforme, con una incidencia de 1/412.

## Conclusiones

Los resultados obtenidos reflejan la necesidad de incluir la detección de anemia falciforme dentro del programa de cribado neonatal de la comunidad de Madrid.

## Palabras clave:

*Anemia falciforme. Hemoglobinopatías. Cribado neonatal.*

## EARLY DETECTION OF SICKLE CELL ANEMIA AND OTHER HEMOGLOBINOPATHIES IN NEONATES IN THE AUTONOMOUS COMMUNITY OF MADRID. A PILOT STUDY

### Objective

To determine the incidence of sickle cell anemia and other hemoglobinopathies in the neonatal population of the Autonomous Community of Madrid and to determine the need for a screening program.

### Methods

The study was performed with the same blood spot specimen dried on filter paper used for congenital hypothyroidism and congenital adrenal hyperplasia screening. All neonates born in the public and private hospitals of the Autonomous Community of Madrid were included and universal-type screening was performed. High-performance liquid chromatography (HPLC) was used to detect variant hemoglobins. The variant automated system was used to separate and identify hemoglobin F, A1c, A, S, C, A2/E and D. To confirm variant hemoglobins, specific HPLC for β-thalassemia (ion exchange) and globin chains (reversed phase) with a more expanded gradient were used.

### Results

A total of 29 253 specimens were screened and 98 cases of variant hemoglobins were detected. The overall incidence was 1/299. There were five cases of sickle cell disease (HbFS and HbFS(tal), with an incidence of 1/5.851, and 71 cases of sickle cell traits (1/412).

**Correspondencia:** Dra. E. Dulín Iníguez.

Laboratorio de Metabolopatías. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.

Correo electrónico: edulin@ipmq.hggm.es

Recibido en marzo de 2002.

Aceptado para su publicación en octubre de 2002.

## Conclusions

**These results confirm the need to include screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies in our neonatal program.**

## Key words:

**Sickle cell anemia. Hemoglobinopathies. Neonatal screening.**

## INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías constituyen un amplio grupo de enfermedades genéticas, causantes de un alto grado de morbimortalidad. Se producen como consecuencia de alteraciones cualitativas de la molécula de globina, dando lugar a las hemoglobinopatías estructurales o bien por alteraciones cuantitativas, lo que provoca talasemias. Puede ocurrir que ambas alteraciones coexistan, produciendo lo que se conoce como hemoglobinopatías talasémicas<sup>1,2</sup>.

Las hemoglobinopatías representan uno de los mayores problemas de salud en Estados Unidos y constituyen el error congénito más común en algunas poblaciones procedentes de África, área mediterránea, Asia, Caribe, América Central y América del Sur<sup>3</sup>.

La detección precoz de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías, hasta hace unos años, sólo se incluía en los programas de cribado neonatal en aquellos países cuya población de cobertura estaba constituida por diversas etnias pertenecientes a grupos de riesgo de padecer alguna hemoglobinopatía<sup>4-6</sup>.

Sin embargo, la idea clásica de la distribución y procedencia de los diferentes tipos de hemoglobinopatías, (anemia falciforme en raza negra y betatalasemia en raza con antecedentes mediterráneos) está cambiando. El movimiento poblacional a lo largo del mundo y su establecimiento en países diferentes al de origen está teniendo como consecuencia la aparición de nuevos fenotipos y patologías, más o menos graves, que representan un importante problema de salud en zonas geográficas donde tradicionalmente no existían<sup>7</sup>.

La detección precoz de hemoglobinopatías se ha ido incorporando como parte de los programas de cribado neonatal en algunos países en los que la incidencia de hemoglobinopatías comienza a constituir un problema de salud pública, como Reino Unido<sup>8</sup>, Francia<sup>9,10</sup> y Bélgica<sup>11</sup>.

Otros países como Portugal<sup>12</sup> o Argentina<sup>13</sup> han realizado estudios para conocer las variantes de hemoglobina más frecuentes en su población residente. La realización de estudios poblacionales multirraciales, está dando lugar al conocimiento de nuevas variantes de hemoglobina no descritas anteriormente<sup>14</sup>, así como a nuevas distribuciones geográficas<sup>15,16</sup>.

El objetivo principal de estos programas es identificar aquellos recién nacidos afectados de una hemoglobinopatía clínicamente grave, como la anemia falciforme y la talasemia *major* y evitar en lo posible la morbimortalidad que se produce en estos pacientes.

En España, en 1997 nuestro grupo realizó un estudio preliminar<sup>17</sup>, dentro del programa de detección precoz de la comunidad de Madrid, con objeto de conocer la posible incidencia de hemoglobinopatías en nuestra área de cobertura. Los resultados obtenidos, aunque muy preliminares, arrojaron una incidencia de portadores de hemoglobina falciforme muy superior a la esperada en nuestra población. Basados en estos datos, llevamos a cabo el primer estudio piloto poblacional, para la detección precoz neonatal de hemoglobinopatías, objeto de este trabajo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La detección precoz de hemoglobinopatías se realiza utilizando el mismo espécimen de sangre capilar que se obtiene por punción del talón del recién nacido para la detección precoz de hipotiroidismo congénito e hiperplasia suprarrenal congénita.

## Obtención del espécimen

La extracción sanguínea se realiza en todas las maternidades públicas y privadas de la comunidad de Madrid, a partir de las primeras 48 h de vida del recién nacido. La sangre se recoge sobre papel de filtro Schleicher y Schuell n.º 2992, de acuerdo con los procedimientos establecidos<sup>18</sup>. Las tarjetas impregnadas con el espécimen de sangre son remitidas al laboratorio para su análisis.

## Sujetos

Se han incluido en el estudio un total de 29.253 recién nacidos. Las tarjetas que contienen el espécimen de sangre se seleccionan de forma aleatoria entre todas las que llegan al laboratorio, durante un año (1999-2000). El único criterio de inclusión en el estudio fue tener realizado, previamente, el análisis para el cribado de hipotiroidismo congénito e hiperplasia suprarrenal congénita.

## Procedimiento

Una vez finalizadas las pruebas de cribado neonatal, se seleccionan las tarjetas correspondientes y se taladra un disco de 3 mm de diámetro de la sangre sobrante, mediante un cortador automático, depositándolo sobre una microplaca de 96 pocillos.

Se añade 250 µl de agua desionizada y se agita durante 30 min, en agitador horizontal a temperatura ambiente, hasta liberar la hemoglobina. La placa se introduce en el inyector automático y se inyectan 5 µl del eluato en la columna para realizar la cromatografía.

## Análisis de variantes de hemoglobina

La separación de las variantes de hemoglobina se lleva a cabo mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando el sistema automático VARIANT (Bio-Rad), especialmente diseñado para especímenes de sangre neonatal impregnada sobre papel<sup>19,20</sup>.

En primer lugar, y como método inicial de cribado, se realiza una cromatografía (*sickle cell*), con columna de intercambio catiónico y un gradiente preprogramado que va incrementando la fuerza iónica de la fase móvil, siendo capaz de separar las variantes de hemoglobina existentes. Aquellas más fuertemente unidas a la columna eluyen más tarde. El tiempo de retención, característico de cada variante de hemoglobina, es el tiempo que transcurre desde que se inyecta la muestra hasta que se obtiene el punto máximo de cada pico. La detección se realiza con un espectrofotómetro a una longitud de onda de 415/690 nm. Los cambios de absorbancia producida con respecto al tiempo de retención darán lugar al cromatograma. El tiempo total de esta cromatografía es de 3 min. Este método es capaz de separar e identificar las variantes de hemoglobina (Hb) siguientes: fetal (F), glicohemoglobina (A1c), adulto (A), A2/E, falciforme (S), C y D.

Todas aquellas muestras con sospecha de presentar alguna variante, se someten para confirmación, a una segunda cromatografía de intercambio iónico con un gradiente más expandido, en el que se aumenta el tiempo de cromatografía a 18 min, lo que redundará en una mayor resolución entre las posibles variantes solapadas.

Como método de confirmación adicional se lleva a cabo el análisis de las cadenas de globina. Esta cromatografía requiere columna de fase reversa y detector ultravioleta. El tiempo de cromatografía es de 50 min. Este método es capaz de separar el grupo hemo, y las cadenas beta-A, delta, alfa, G gamma, A gamma y A gamma T.

En aquellas muestras en que se sospecha una betatalasemia se realiza una cromatografía específica para la cuantificación de hemoglobina F y A2<sup>21</sup>, con un gradiente más extendido que el primer método de cribado (*sickle cell*). La separación se lleva a cabo en un tiempo de 6 min.

### Control de calidad interno

En todas las microplacas se procesan dos controles de calidad interno, que contienen distintas variantes de hemoglobina. El control 1 (C1) está constituido por hemoglobinas F, A, A2/E, S y el control 2 (C2) por hemoglobinas F, A, D, C. Ambos controles se colocan al principio y final de la microplaca, y se utilizan para el cálculo de la imprecisión intra e interanálisis.

TABLA 1. Media y mediana del porcentaje de hemoglobina fetal y hemoglobina adulto y porcentajes obtenidos a los distintos percentiles

Hemoglobina	Media	Mediana	Percentil			
			2,5	5	95	97,5
Fetal	59,3	59,5	51,4	52,93	65,1	65,9
Adulto	14,8	14,2	7,0	8,1	23,3	25,4

### Evaluación externa de la calidad

Para asegurar la garantía de la calidad, durante el estudio piloto, se sometió el procedimiento al control de calidad externo proporcionado por los Centers for Diseases Control (CDC) de Atlanta (EE.UU.). Trimestralmente se reciben 5 especímenes anónimos de sangre impregnada en papel, que se procesan como una muestra. El informe del resultado debe incluir el fenotipo y el diagnóstico clínico de cada una de las muestras recibidas.

### Seguimiento de los casos

Los recién nacidos detectados se incluyeron en el programa de seguimiento de estas enfermedades, centralizado en la sección de oncohematología del hospital. Todos los procedimientos seguidos se realizaron después de haber obtenido el consentimiento informado de los padres. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación, así como por el Comité de Ética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

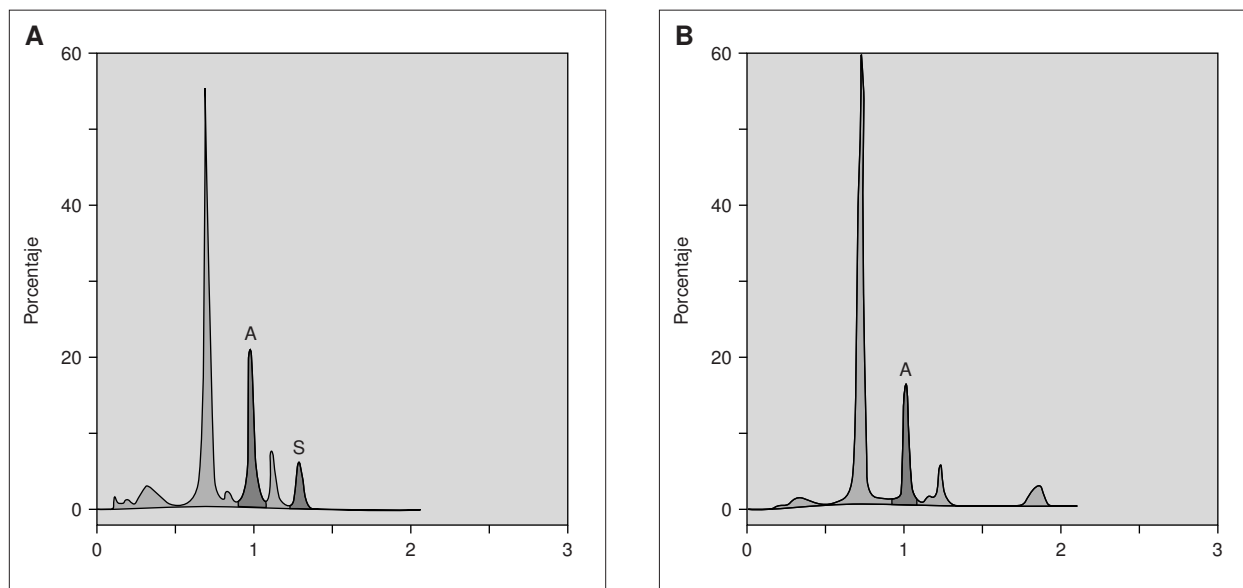
### RESULTADOS

La edad media a la extracción de los especímenes de sangre incluidos en el estudio piloto fue de  $2,9 \pm 3,8$  días, con un intervalo de 1-10,5 días de vida.

Los coeficientes de variación (%CV) intraanálisis e interanálisis obtenidos para las hemoglobinas F, A, E, S, D y C incluidas en los controles (C1 y C2) fueron inferiores a 1 y 5%, respectivamente. La tabla 1 recoge la media y la mediana de los porcentajes de hemoglobinas F y A, así como los porcentajes obtenidos para los distintos percentiles.

Se han analizado un total de 29.253 recién nacidos. El total de casos detectados con alguna variante de hemoglobina ha sido de 98, de los cuales 5 casos se clasificaron como homocigotos para la hemoglobina falciforme (S) con fenotipo neonatal FS, 71 casos fueron portadores de hemoglobina S (rasgo falciforme) con fenotipo neonatal FAS. De los 22 casos restantes, 7 fueron portadores de hemoglobina D con fenotipo neonatal FAD, 7 portadores de hemoglobina C con fenotipo neonatal FAC y 2 portadores de hemoglobina E con fenotipo neonatal FAE. En 3 casos se identificó el pico como una posible variante de gamma fetal y en otros 2 se obtuvo un pico a un tiempo de retención de 0,91 min que no se identificó con ninguna de las variantes anteriores. Por último, se detectó un caso con betatalasemia *minor* a los 3 meses de vida, edad a la que llegó a nuestra comunidad y se le realizó la extracción de sangre para el cribado neonatal.

La figura 1A y B recoge los cromatogramas obtenidos con los controles C1 (FAES) y C2 (FADC). La figura 2 corresponde a un cromatograma de un recién nacido con fenotipo neonatal normal (FA). Los cromatogramas recogidos en la figura 3 muestran los distintos tipos de variantes de hemoglobina detectadas. Las figuras 4A y B y 5A y B muestran los cromatogramas obtenidos con los métodos de confirmación (patrón y caso) correspondien-



**Figura 1.** Cromatogramas obtenidos mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), para los controles **A)** C1 (FAES) y **B)** C2 (FADC).

tes a los casos de betatalasemia *minor* y variante de gamma fetal, respectivamente.

El total de casos detectados arroja una incidencia global de variantes de hemoglobina de 1/299 recién nacidos analizados, con una incidencia de anemia falciforme (fenotipo neonatal FS) de 1/5.851 casos analizados. La incidencia obtenida para rasgo falciforme (fenotipo neonatal FAS) ha sido de 1/412 recién nacidos analizados.

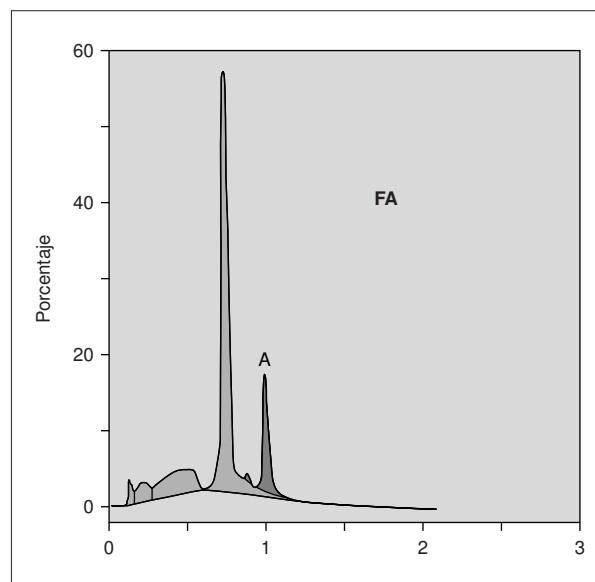
Todos los niños detectados se remitieron a la sección de oncohematología pediátrica del hospital y fueron incluidos en el programa de seguimiento de estas enfermedades.

El país de origen de los padres de los casos detectados ha sido, por orden de frecuencia, España, República Dominicana, Guinea, Nigeria, Colombia, Congo y, por último, Perú, Marruecos, Ecuador, Angola, Liberia, Camerún, Indonesia, Ruanda y Sierra Leona.

## DISCUSIÓN

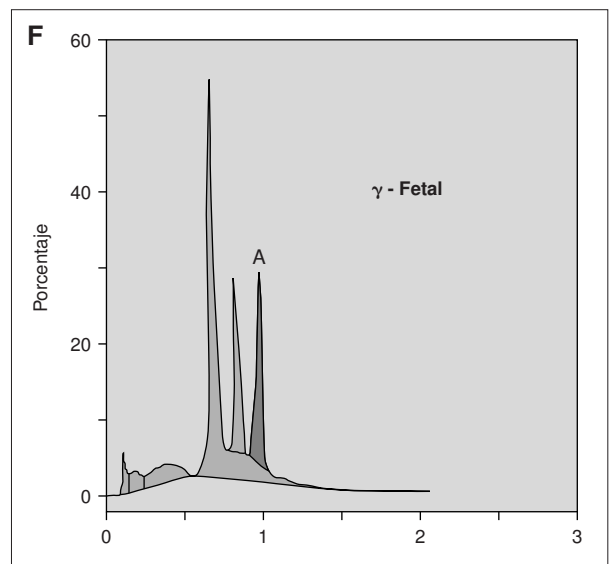
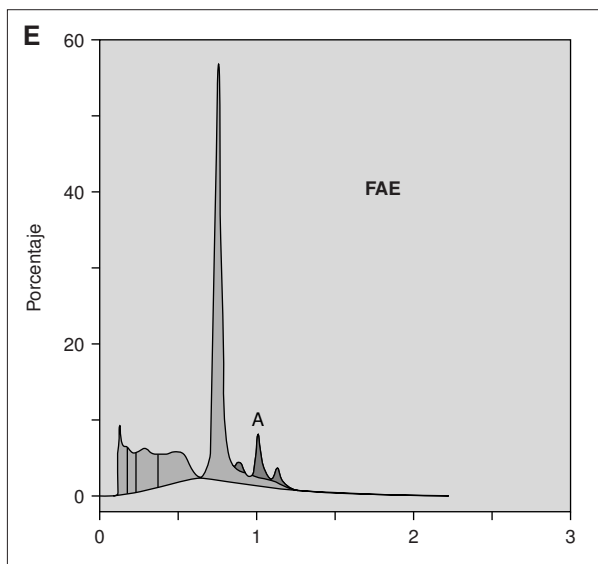
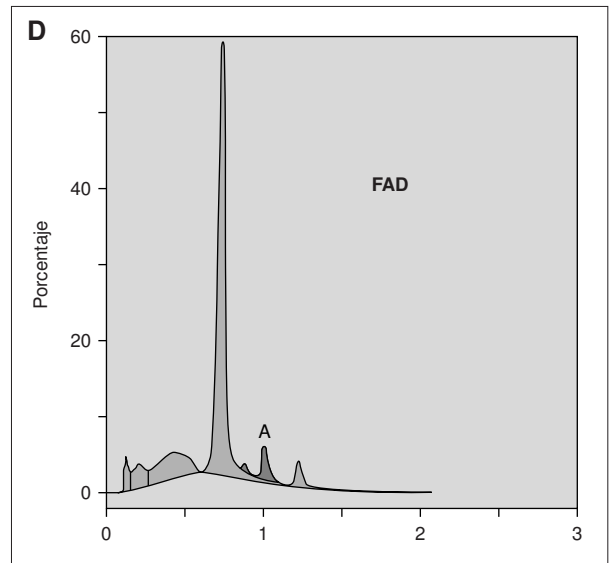
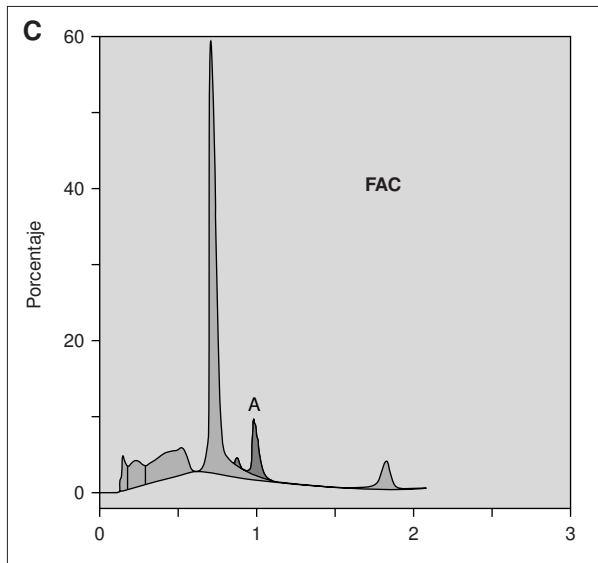
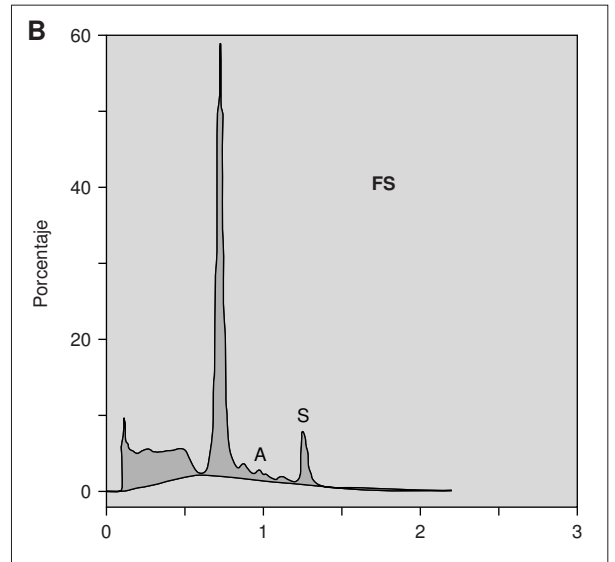
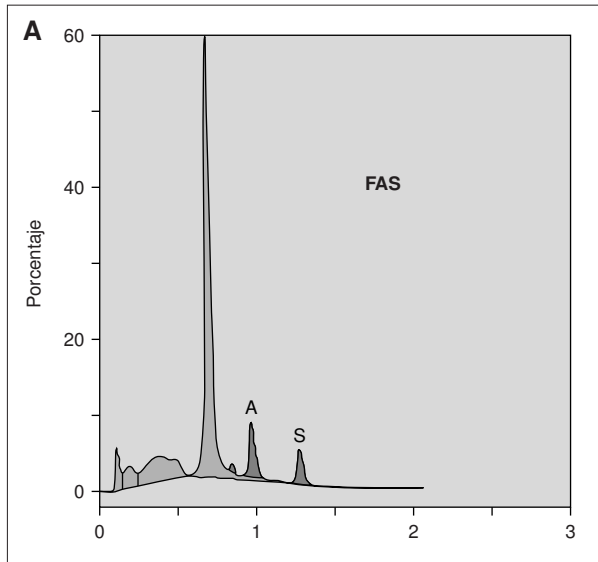
Desde que en 1910 se describiera el primer caso de un estudiante con anemia grave cuyos eritrocitos presentaban forma falciforme<sup>21</sup>, hasta hoy en día, la anemia falciforme o drepanocitosis es el trastorno de la hemoglobina mejor conocido, siendo ésta una de las primeras enfermedades genéticas que se estudió. Los niños afectados de anemia falciforme, son muy susceptibles a infecciones bacterianas graves y presentan un alto grado de morbimortalidad por secuestro esplénico y septicemia bacteriana<sup>22,23</sup>.

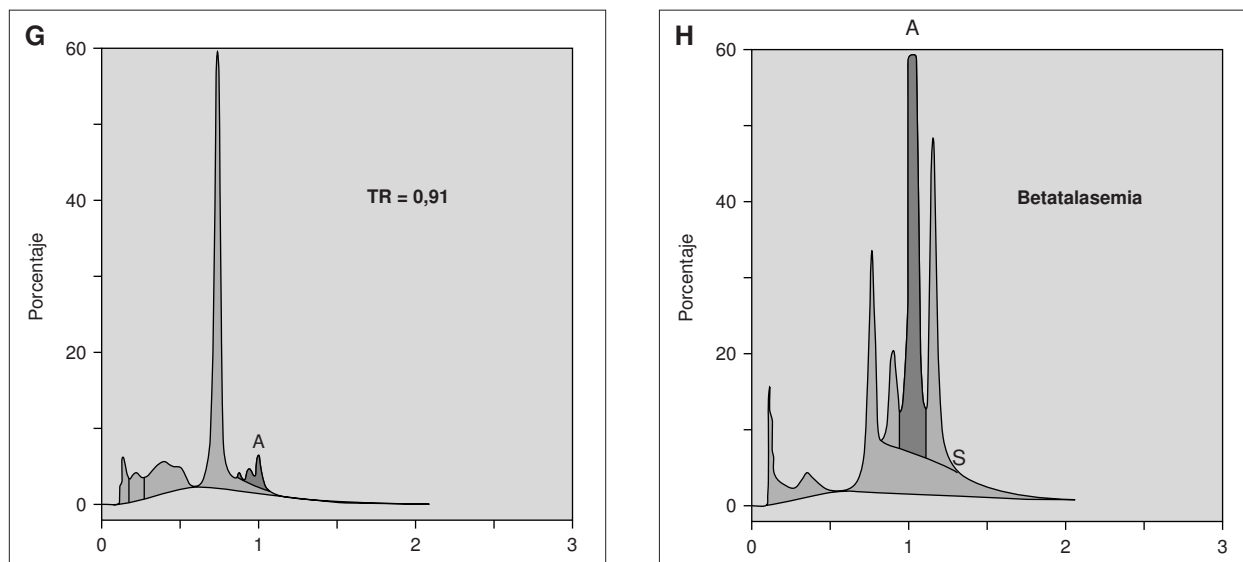
El diagnóstico precoz de estas enfermedades y el tratamiento profiláctico reduce de manera significativa las muertes asociadas a la anemia falciforme en su forma homocigota y mejora significativamente el estado del paciente<sup>24,25</sup>.



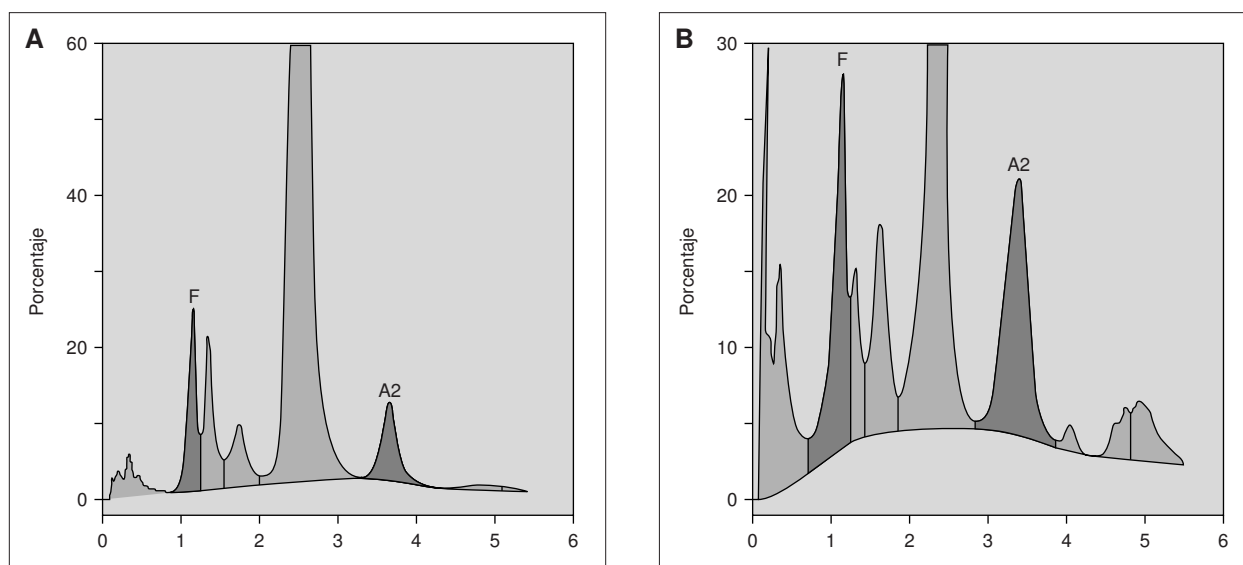
**Figura 2.** Análisis de variantes de hemoglobina, obtenidas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), de una muestra de sangre neonatal con fenotipo neonatal normal (FA).

La anemia falciforme constituye el grupo más frecuente y de mayor interés clínico de las hemoglobinopatías estructurales. Clínicamente la forma homocigota o anemia falciforme con fenotipo neonatal FS, cursa con anemia hemolítica y crisis vasooclusivas. En ella existe una hemoglobina anormal denominada hemoglobina S, originada por una mutación en el cromosoma 11, que provoca la sustitución en la posición 6 de la cadena beta globina, del ácido glutámico por valina. Determinados





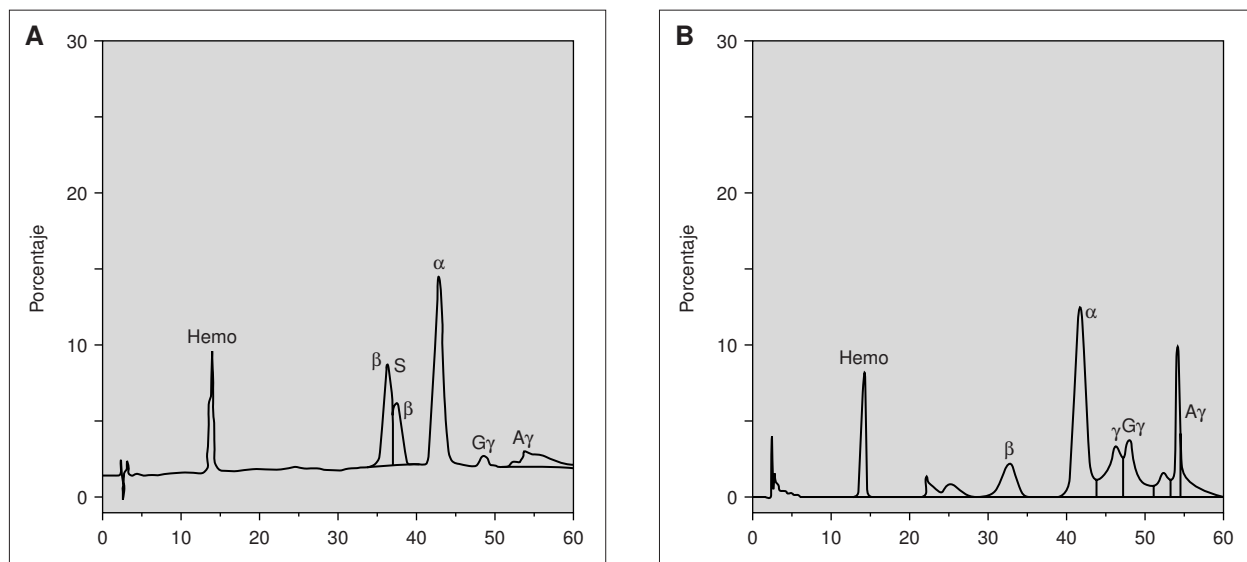
**Figura 3.** Análisis de variantes de hemoglobina, obtenidas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), de las muestras no normales encontradas, con los fenotipos neonatales siguientes: **A)** FAS (rasgo falciforme); **B)** FS (homocigoto Hb falciforme); **C)** FAC (heterocigoto HbC); **D)** FAD (heterocigoto HbD); **E)** FAE (heterocigoto HbE); **F)**  $\gamma$  fetal (variante de  $\gamma$  fetal); **G)** 0,91 (variante no identificada) y **H)** betatalasemia menor.



**Figura 4.** Cromatograma de confirmación obtenido, mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) específico de hemoglobina fetal (HbF) y hemoglobina A2 (HbA2), donde **A)** calibrador y **B)** caso de betatalasemia menor.

factores como son el nivel de oxígeno, pH y temperatura favorecen la polimerización de la hemoglobina S falciforme, provocando alteraciones en la morfología de los hematíes (falciformación), aumento de la viscosidad sanguínea e infartos en distintos órganos, ocasionando las importantes manifestaciones clínicas y complicaciones típicas de la anemia falciforme<sup>26</sup>. La presencia de hemoglobina A (HbA) o hemoglobina fetal (HbF) junto a la hemoglobina S (HbS), aumentan la solubilidad de ésta, lo que constituye una de las bases del tratamiento. La for-

ma heterocigota, denominada rasgo falciforme, con fenotipo neonatal FAS, es generalmente asintomática; sin embargo, la enfermedad puede manifestarse en situaciones de disminución de presión parcial de oxígeno ambiental (hipoxia por altitud, submarinismo o anestesia). Las manifestaciones clínicas en la forma heterocigota (cuando las hay) se refieren siempre a alteraciones vasooclusivas, pudiendo afectar al riñón por microinfarto de la médula renal (hipostenuria con hematuria) o en el caso de dolor abdominal agudo por microinfarto esplénico.



**Figura 5.** Cromatograma obtenido mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (fase reversa), para la detección de cadenas de globina: **A)** calibrador y **B)** variante de  $\gamma$  fetal (marcada con una x).

El porcentaje de mortalidad que se produce en niños con anemia falciforme menores de 5 años es del orden del 25 al 30%. La mayoría de las muertes en este grupo se producen de forma secundaria a infecciones fatales, secuestro esplénico o crisis aplásicas. Por ello, el American National Health Institute<sup>3</sup> recomendó realizar el cribado neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías de forma universal, sin tener en cuenta el origen étnico. La experiencia de algunos grupos de trabajo<sup>27-29</sup> demuestra la ineficacia del cribado dirigido frente al universal, ya que existe un porcentaje elevado de niños con anemia falciforme que quedan sin diagnosticar. Sin embargo, existen grupos en Europa que propugnan realizar el cribado neonatal de anemia falciforme de forma no universal, ofertando la detección exclusivamente a aquellos recién nacidos pertenecientes a grupos de riesgo de padecer la enfermedad<sup>10</sup> o bien realizando la selección en el hospital de nacimiento por etnia o color<sup>30</sup>.

Dado que en los datos mínimos consensuados<sup>18</sup> que se recogen en los programas de cribado neonatal, no figura el país de origen de los padres ni la etnia, el estudio piloto se realizó de forma universal.

El programa de detección precoz neonatal de la comunidad de Madrid en el momento actual alcanza una cobertura del 99,9% de la población de recién nacidos, lo que ha permitido que la muestra seleccionada de forma aleatoria para este estudio piloto sea representativa de la población.

Los métodos tradicionales de electroforesis para el cribado de hemoglobinopatías, han ido sustituyéndose por técnicas de isoelectroenfoque<sup>31</sup> y HPLC<sup>32</sup>.

El procedimiento de HPLC (*sickle cell*) elegido para el cribado inicial es un método sencillo, rápido y reproduc-

cible, con una imprecisión intraanálisis e interanálisis para cada variante estudiada menor del 5%. Es un sistema totalmente automático controlado por una estación de trabajo, capaz de conectar varios sistemas simultáneamente.

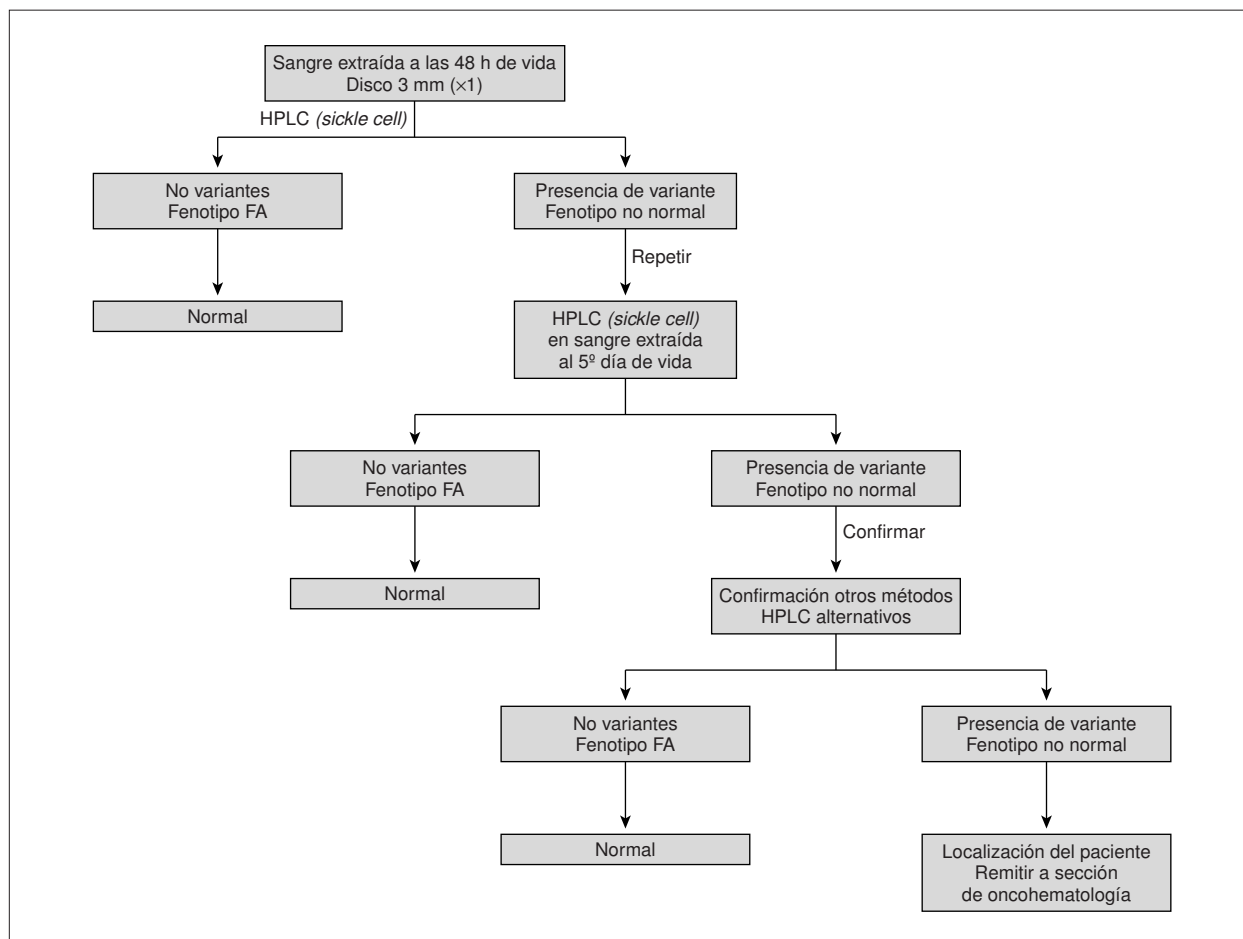
Los resultados del control de calidad externo (CDC) demostraron la correcta asignación del fenotipo en el 100% de los especímenes de control anónimos recibidos durante el tiempo del estudio.

Sin embargo, cualquiera que sea el método elegido como cribado inicial no debe utilizarse como única prueba de detección, ya que, en ocasiones, puede dar lugar a una asignación incorrecta de fenotipo<sup>33,34</sup>, siendo necesario realizar métodos alternativos de confirmación en aquellas muestras con sospecha.

Así, las técnicas cromatográficas alternativas que se utilizaron en este trabajo confirmaron los fenotipos iniciales en todos los casos excepto en dos. En el primer caso recogido en la figura 3F, la variante de hemoglobina anómala que aparece, eluye al mismo tiempo de retención que la glicohemoglobina A1c. La confirmación mediante cromatografía de cadenas de hemoglobina demostró la existencia de una variante de cadena gamma fetal, que se recoge en la figura 5B, marcada con una x. El segundo caso presentó inicialmente fenotipo neonatal de anemia falciforme FS (fig. 3B) y la confirmación demostró que se trataba de un caso heterocigoto compuesto con fenotipo neonatal F S/betatalasemia.

Para evitar en lo posible la incorrecta asignación de fenotipo, se diseñó el algoritmo de decisiones que se recoge en la figura 6, en el que inicialmente se realiza la cromatografía de intercambio catiónico (*sickle cell*), sobre el espécimen de 48 h. En aquellas muestras que presentan





**Figura 6.** Algoritmo de decisiones seguido, para evitar asignaciones incorrectas de fenotipo. HPLC: cromatografía líquida de alta resolución.

un perfil sospechoso o no normal se realiza la misma cromatografía sobre el segundo espécimen de sangre que se extrae al quinto día de vida para la detección precoz de hiperfenilalaninemias. Si se confirma la presencia de una variante anómala se realizan nuevas cromatografías por HPLC (betatalasemia, hemoglobinopatías y cadenas de globina) que confirmen la presencia de las variantes encontradas. Este tipo de estrategias<sup>35</sup> evita la incorrecta asignación de la mayoría de las variantes menos frecuentes que pueden quedar solapadas, eluyendo al mismo tiempo de retención en el sistema de HPLC utilizado como cribado inicial.

Al igual que en otros programas de cribado neonatal, hay que tener en cuenta todas las situaciones que pueden provocar resultados erróneos. En primer lugar, las transfusiones pueden producir falsos negativos, enmascarando las posibles variantes (fig. 7B). En el caso de que fuera necesaria una transfusión, se deberá extraer la muestra justo antes de realizarla. Si no es así se obtendrá una nueva muestra pasados 3-4 meses. Por lo tanto, este dato se consideraría como imprescindible en la ficha del recién

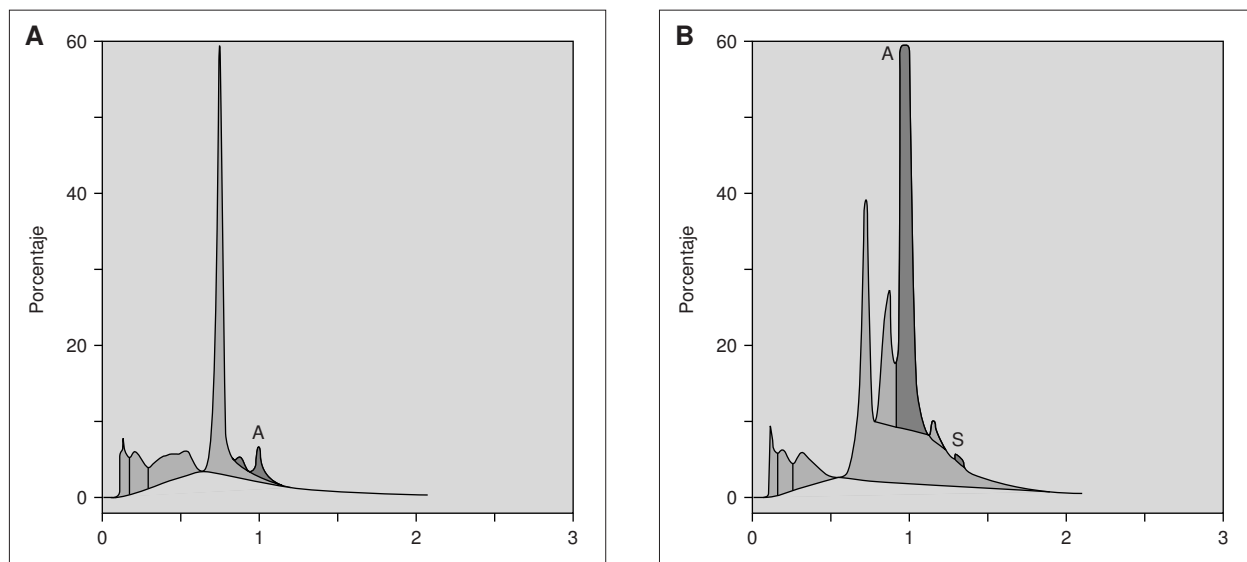
nacido si se incluyera en el programa el cribado neonatal de hemoglobinopatías.

En segundo lugar, la población de prematuros, como en otros programas de cribado neonatal, plantea problemas en la detección de variantes pudiendo conseguir resultados confusos, ya que el porcentaje de hemoglobina A que presentan es muy bajo ( $HbA < 5\%$ ), por lo que se debe de establecer un punto de corte diferente a la población de recién nacidos a término.

En tercer lugar, dado que la edad de obtención de la muestra es baja ( $x = 2,9$  días), el porcentaje de hemoglobina A2 suele ser indetectable. Por ello, en todas aquellas muestras procedentes de recién nacidos con peso al nacimiento superior a 2.500 g y un porcentaje de hemoglobina A inferior al 7%, se debería reclamar una nueva extracción de sangre a partir de 15-20 días de vida y realizar una cromatografía específica para hemoglobina F y A2.

La comunidad de Madrid recibe desde hace unos años, a una población inmigrante de procedencia geográfica muy diversa, con un alto índice de natalidad que se refleja en las maternidades de los hospitales de la red sani-





**Figura 7.** Análisis de variantes, mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de **A)** muestra procedente de un recién nacido prematuro, y **B)** muestra obtenida después de transfusión.

taria de nuestra comunidad y el centro de cribado neonatal constata diariamente.

La incidencia obtenida de anemia falciforme (homocigotos con fenotipo FS y heterocigoto compuesto con fenotipo betabetatalasemia), es superior a la encontrada para otras enfermedades incluidas en el programa de detección precoz de la comunidad, lo que refleja la necesidad actual de incluir el cribado neonatal de hemoglobinopatías en nuestra población, ya que se puede considerar como un nuevo e incipiente problema de salud pública.

La efectividad de estos programas ha sido demostrada<sup>36,37</sup>. El coste humano y material de las posibles secuelas de un niño que haya padecido una meningitis bacteriana (sordera, ceguera, retraso psicomotor) es incalculable. La detección precoz permite incluir a los recién nacidos afectados en programas de seguimiento específicos, en donde la profilaxis antibiótica, vacunas específicas, información a los familiares y consejo genético<sup>38</sup> están asegurados, lo cual reduce la morbimortalidad.

En conclusión, en nuestra área de cobertura, la anemia falciforme cumple claramente los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud<sup>39</sup> para incluir una enfermedad dentro de los programas de cribado neonatal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG. The hemoglobinopathies. En: Scriver CR, Baudet AL, Sly WS, editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1989; p. 2281-339.

2. Villegas Martínez A, Ropero Gradilla P. Hemoglobinopatías y alteraciones de los eritrocitos. En: González Buitrago JM, Medina JM, editores. *Patología molecular*, 1ª ed. McGraw-Hill, 2001; p. 171-92.
3. NIH Consens Statement. Newborn screening for sickle cell disease and others hemoglobinopathies. *JAMA* 1987; 258.
4. Githens JH, Lane PA, McCurdy RS, Houston ML, McKinna JD, Col DM. Newborn screening for hemoglobinopathies in Colorado; the first 10 years. *Am J Dis Child* 1990;144:466-70.
5. Yorke D, Mitchell J, Clow C, Nuguid E, Cadogan R, Sinclair D, et al. Newborn screening for sickle cell and other hemoglobinopathies: A Canadian pilot study. *Clin Invest Med* 1992;15:376-83.
6. Lorey F, Cunningham G, Shafer F, Lubin B, Vichinsky E. Universal screening for hemoglobinopathies using high performance liquid chromatography: Clinical results of 2.2 million screens. *Eur J Hum Genet* 1994;2:262-71.
7. Wierenga KJ. Neonatal screening for sickle-cell disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:184-7.
8. Almeida AM, Henthorn JS, Davies SC. Neonatal screening for haemoglobinopathies: The results of a 10-year programme in an English Health Region. *Br J Haematol* 2001;12:32-5.
9. Galacteros F. Neonatal screening for sickle cell disease in metropolitan France. For the group for neonatal screening of sickle cell anemia of the French Association for Screening and Preventi of Infant Handicaps (AFDPHE). *Pathol Biol* 1999;47:13-8.
10. Bardakjian J, Benkerrou M, Bernaudin F, Briard ML, Ducrocq R, Lambilliotte A, et al. Neonatal screening of sickle cell in metropolitan France. *Arch Pediatr* 2000; 7:1261-3.
11. Gulbis B, Tshilolo L, Cotton F, Lin Ch, Vertongen F. Newborn screening for hemoglobinopathies: The Brussels experience. *J Med Screen* 1999;6:11-5.
12. Peres MJ, Carreiro MH, Machado MC, Seixas T, Picanco I, Batalha Lavinha J, et al. Neonatal screening of hemoglobinopathies in a population residing in Portugal. *Acta Med Port* 1996;9:135-9.
13. Soria NW, Tulián CL, Plassa F, Roth GA. Beta-Thalasemia and hemoglobin types in Argentina: Determination of most frequent mutations. *Am J Hematol* 1997;54:160-3.

14. Wajeman H, Promé D, Kister J, Davies SC, Galactéros F, Henthorn JS. Hb Uxbridge [beta 20 (B2) Val → Gly]: A new variant with mild increase in oxygen affinity found during a neonatal screening program. *Hemoglobin* 1996;20:339-50.
15. Chami B, Braconnier F, Riou J, Bardakdjian-Michau J, Prehu C, Blouquit Y, et al. Geographic distribution of 119 alleles of the alpha and beta globin genes detected in 432 French Caucasian carriers of haemoglobin variant. *Ann Genet* 1995;38:206-16.
16. Lorey FW, Arnopp J, Cunningham GC. Distribution of hemoglobinopathy variants by ethnicity in a multiethnic state. *Genet Epidemiol* 1996;13:501-12.
17. Dulín Iñiguez E, Romero Arroyo M, Bertoli GL. "Screening" Neonatal de hemoglobinopatías. Estudio Preliminar. XXXIX Reunión Nacional de la AEHH. XIII Congreso de la SETH. *Haematológica* 1997;82(Suppl 2):3.
18. Espada M, Dulín E. Comisión de Errores Metabólicos (SEQC). Procedimiento para la obtención y recogida de especímenes de sangre sobre papel de filtro en los programas de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo. *Química Clínica* 2001;20:81-8.
19. Eastman JW, Wong R, Liao CL, Morales DR. Automated HPLC screening of newborns for sickle cell anemia and other hemoglobinopathies. *Clin Chem* 1996;42:704-10.
20. Aulesa C, Comellas J, Sentis M, Ortega JJ. First evaluation of the Variant haemoglobin analyzer (Bio-Rad). *Sangre (Barc)* 1995;40:369-76.
21. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med* 1910;6:517.
22. Overturf GD, Powars D, Baraff LJ. Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1977;131:784-7.
23. Emond AM, Collins R, Darrill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: Natural history and management. *J Pediatr* 1985;107:201-6.
24. Gaston MH, Verter JI. Sickle cell anaemia trial. *Stat Med* 1990;9:45-9.
25. Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: Lessons from a cohort study. *BMJ* 1995;311:1600-2.
26. Samuels-Reid JH. Common problems in sickle cell disease. *Am Fam Physician* 1994;49:1477-80.
27. Shafer FE, Lorey F, Cunningham GC, Klumpp C, Vichinsky E, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: 4 years of experience from California's newborn screening program. *J Pediatric Hematol Oncol* 1996;18:36-41.
28. Panepinto JA, Magid D, Rewers MJ, Lane PA. Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: A cost-effectiveness analysis. *J Pediatr* 2000;136:201-8.
29. Gulbis B, Cotton F, Hansen V, Ferster A, Toppet M, Cochaus P, et al. Prevention of hemoglobinopathies in Brussels: A necessity? *Rev Med Brux* 2001;22:133-40.
30. Cabot Dalmau A, Casado Toda M, Barberan Perez J, et al. Neonatal screening for sickle cell disease in the Consorci Sanitari de Mataró. Rationale and first results. *An Esp Pediatr* 1998;49:157-60.
31. Kleman KM, Vichinsky E, Lubin BH. Experience with newborn screening using isoelectric focusing. *Pediatrics* 1989;83(5Pt 2):852-4.
32. Papadea C, Cate JC. Identification and Quantification of Hemoglobins A, F, S and C by Automated Chromatography. *Clin Chem* 1996;42:57-63.
33. Strickland DK, Ware RE, Kinney TR. Pitfalls in newborn hemoglobinopathy screening: Failure to detect beta (+)-thalassemia. *J Pediatr* 1995;127:304-8.
34. Ducrocq R, Bevier A, Leneveu A, Maier-Redelsperger M, Bardakdjian-Michau J, Badens C, et al. Compound heterozygosity Hb S/Hb Hope (beta 136 Gly → Asp): A pitfall in a newborn screening for sickle cell disease. *J Med Screen* 1998;5:27-30.
35. Ducrocq R, Pascaud O, Bevier A, Finet C, Benkerrou, Elion J. Strategy linking several analytical methods of neonatal screening for sickle cell disease. *J Med Screen* 2001;8:8-14.
36. Gessner BD, Teutsh SM, Shafer PA. A cost-effectiveness evaluation of newborn hemoglobinopathy screening from the perspective of state health care systems. *Early Hum Dev* 1996;45:257-75.
37. Cronin EK, Normand C, Henthorn JS, Hickman M, Davies SC. Costing model for neonatal screening and diagnosis of hemoglobinopathies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F161-F167.
38. Day SW, Brunson GE, Wang WC. Successful newborn sickle cell trait counselling program using health department nurses. *Pediatr Nurs* 1997;23:557-61.
39. Wilson JMG, Junger G. Principles and Practice of Screening for Disease. Public Health Papers 34. Genève: World Health Organization, 1968.