

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Estudio de la cohorte de pacientes con enfermedad de células falciformes diagnosticados tras la implantación del cribado neonatal en la Comunidad de Madrid

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Marina García Morin

DIRECTORAS

María Elena Cela de Julián
Teresa Hernández-Sampelayo Matos

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA COHORTE DE PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES
DIAGNOSTICADOS TRAS LA IMPLANTACIÓN DEL
CRIBADO NEONATAL EN LA COMUNIDAD DE MADRID

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Marina García Morin

DIRECTOR

María Elena Cela de Julián
Teresa Hernández-Sampelayo Matos

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**ESTUDIO DE LA COHORTE DE PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES
DIAGNOSTICADOS TRAS LA IMPLANTACIÓN DEL
CRIBADO NEONATAL EN LA COMUNIDAD DE MADRID**

TESIS DOCTORAL DE:

Marina García Morin

DIRECTORES DE TESIS:

María Elena Cela de Julián

Teresa Hernández-Sampelayo Matos

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral no hubiese sido posible sin el trabajo y la dedicación de muchas personas que iniciaron la investigación en Enfermedad de Células Falciformes y en el cuidado de estos pacientes en la Comunidad de Madrid y en el resto de España.

En particular, me gustaría mostrar agradecimiento:

A la Dra. Elena Cela, por depositar en mí su confianza desde siempre, por la formación que me ha dado en la Hematología y Oncología Pediátricas y por contagiarme del amor por la Drepanocitosis. Por ofrecerme este proyecto y guiarme hasta su realización. Muchas gracias por el apoyo diario y el ejemplo de profesionalidad, humanidad, tenacidad y esfuerzo en el día a día.

A la Dra. Teresa Hernández-Sampelayo, por ayudarme a crecer como Pediatra en mi época de residente, por su confianza y por aceptar igualmente dirigir este trabajo de tesis doctoral con su inestimable experiencia.

A la Dra. Elena Dulín, que ha sido responsable del Laboratorio de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid hasta su jubilación y que fue, junto con la Dra. Elena Cela, promotora de la implantación del cribado neonatal de Drepanocitosis. Gracias por la ilusión, la energía en el trabajo y por ayudar a hacer más visible esta enfermedad.

A todos mis compañeros de Oncohematología: a Jorge Huerta por su bondad y generosidad, a Cristina Mata por sus palabras de ánimo y apoyo, a Eduardo Bardón por su ayuda en este estudio y su disponibilidad, a Carmen Garrido por su escucha, empatía y compañía en los momentos de risas y lágrimas y a Cristina Beléndez, compañera y mentora, por saber transmitirme sus conocimientos médicos, la relación con los pacientes y la actitud ante las dificultades de nuestra consulta. Sois para mi ejemplo y meta a seguir; a todos vosotros, junto con Elena Cela, héroes sin capa, gracias por el día a día tan maravilloso.

A Gabriela Medín y a Rosa Rubio porque desde la Psicología y el Trabajo Social nos ayudan en el seguimiento de los pacientes con Enfermedad de Células Falciformes. A Rosario Zamarro por la educación sanitaria impartida, a Miriam Sánchez y a todo el personal de planta y consulta de Oncohematología Infantil del Hospital Gregorio Marañón, tan sensibilizado e implicado en el cuidado de “nuestros niños”, así como a mis compañeras Pediatras en Hematología infantil de otros centros de la Comunidad de Madrid (Áurea Cervera, Cruz Vecilla, Lucía Llorente, Vanesa Pérez, Sonsoles San Román y Elena Sebastián), gracias.

A Alejandra Aguado, a Isabel Regalado y a Javier Ordóñez, gracias por la disponibilidad, por la revisión de las imágenes radiológicas y por la ayuda en la recogida de algunos datos. Además, me gustaría agradecer al conjunto de mis compañeros del Hospital Gregorio Marañón su trabajo, dedicación y preocupación en esta patología.

A los pacientes y a sus familias por su fortaleza.

A José María Bellón por su valiosa ayuda en el análisis estadístico; gracias por extraer resultados de un conjunto de datos tan abrumador.

A la Universidad Complutense por mi preparación como doctoranda, a todos mis maestros y profesores del Liceo Francés de Madrid y del CEU, a la Facultad de Medicina de la UAM, a mis adjuntos y residentes mayores del HGUGM, gracias por la paciencia, dedicación y formación que me han permitido ir superando cada etapa.

A Estefanía Galindo, Eduardo Perdices, Sara Ruíz y Laura Serrano, gracias por vuestra ayuda y amistad incondicional. Gracias a todas las “Pequeñuelas” de la universidad (Lorena, Laura, Manuela, Clara y Tamara), a María Corniero, Lucía Nebreda, Alba Losada, Teresa de Rojas y a mis “Cremalleritas” por vuestra amistad, por los viajes y momentos vividos que me recargan de energía positiva.

A Quintana del Castillo y a Guardamar del Segura, por sus paisajes inspiradores y sus aguas revitalizantes.

A Javier Roca por estar a mi lado, por tu apoyo, tu energía y tu fortaleza que tanto he necesitado para finalizar este proyecto. Contigo siento que puedo con todo. Gracias también a Pepa García por su revisión y sus consejos.

A toda mi familia por su cariño y sus palabras de ánimo. A mis abuelos maternos Soledad Fernández y José Tomás Morin, así como paternos Regina Encarnación González y Pedro García por emprender el camino de la superación. A mi hermano Luis Alberto, porque desde pequeño ha sabido animarme y es para mí ejemplo de vocación y entrega. A mis padres María Soledad Morin Fernández y Pedro García González, por su amor incondicional, su generosidad, su apoyo y respaldo y por sus valores en la vida, su ejemplo de lucha y trabajo. Gracias, sin vosotros llegar hasta aquí no hubiese sido posible.



ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	7
RESUMEN	9
ABSTRACT.....	13
I – INTRODUCCIÓN	17
1. Generalidades sobre la Enfermedad de Células Falciformes	17
2. Diagnóstico de hemoglobinopatías.....	23
3. Complicaciones agudas y crónicas	26
4. Evolución de la mortalidad e hitos en el cuidado de pacientes con ECF	27
4.1. El cribado neonatal.....	27
4.2. La profilaxis con penicilina y la vacunación frente a gérmenes encapsulados	28
4.3. El uso de hidroxiurea.....	29
4.4. La prevención primaria y secundaria de los ictus	31
4.5. Transfusiones simples, exanguinotransfusión y régimen transfusional	34
4.6. El trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	40
4.7. La terapia génica	44
5. Estudios de cohortes	45
5.1. Cohorte de Jamaica	45
5.2. <i>The Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD)</i>	46
5.3. Cohorte de Dallas	48
5.4. Cohorte del Este de Londres	52
5.5. Cohorte de Créteil, Paris	56
6. La Enfermedad Falciforme en España	60

7. El cribado neonatal, su implantación para la detección de Enfermedad Falciforme en Madrid, en España y en otros países desarrollados de nuestro entorno	61
7.1. El cribado neonatal.....	61
7.2. El cribado neonatal para la detección de ECF	64
7.3. Implantación del cribado neonatal de ECF en la Comunidad de Madrid. Estudio de los primeros resultados	66
7.4. Implantación del cribado neonatal de ECF en España	68
7.5. El cribado neonatal de ECF en Reino Unido (133,134).....	71
7.6. Cribado neonatal en Francia (136,137).....	71
7.7. El cribado neonatal de ECF en Bélgica (139)	72
7.8. El cribado neonatal de ECF en EEUU (140).....	72
II- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	73
III-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	75
1. Hipótesis.....	75
2. Objetivos del estudio.....	75
Objetivos principales.....	75
Objetivos secundarios	75
IV-PACIENTES Y MÉTODOS.....	77
1. Diseño.....	77
2. Población de estudio	77
3. Ámbito del estudio	78
4. Recogida de datos	78
5. Variables de estudio	79
5.1. Hoja de datos de filiación	79
5.2. Hoja de datos epidemiológicos	79
5.3. Hoja de actualización del estado actual.....	80
5.4. Hoja de tratamiento	80

5.5. Hoja de seguimiento (misma hoja de recogida de datos desde 2003 hasta 2018)	81
Pruebas complementarias en el año 20XX.....	81
Complicaciones en el año 20xx	82
6. Criterios de calidad del Programa de Cribado Neonatal	83
7. Seguimiento de los pacientes.....	83
8. Definición de eventos.....	85
9. Aspectos éticos y de confidencialidad	88
10. Análisis estadístico	89
V - RESULTADOS	91
1. Resultados y evaluación del programa de cribado neonatal	91
1.1. Criterios de calidad del Programa de Cribado Neonatal.....	94
2. Características de la cohorte	96
3. Mortalidad.....	101
4. Eventos relacionados con la enfermedad falciforme en la cohorte	104
4.1. Fiebre sin foco	107
4.2. Sepsis, meningitis o bacteriemias	108
4.3 Afectación ósea en la ECF.....	110
4.3.1 Dactilitis.....	110
4.3.2. Crisis vasooclusiva	110
4.3.3. Osteomielitis	112
4.3.4. Osteonecrosis.....	115
4.3.5. Osteopenia	117
4.4. Síndrome torácico agudo	118
4.5. Secuestro esplénico.....	119
4.6. Crisis aplásica transitoria.....	121
4.7. Litiasis biliar	121
4.8. Complicaciones neurológicas en la ECF	123

4.8.1 Descripción de los accidentes cerebrovasculares	123
4.8.2. Valoración del riesgo de ictus mediante ecografía doppler transcraneal (EDTC)	128
4.8.2.1. Ecografía doppler transcraneal patológica	131
4.8.2.2. Ecografía doppler transcraneal condicional.....	135
4.8.2.3. Ecografía doppler transcraneal no valorable	139
4.8.2.4. Ecografía doppler transcraneal nunca realizada.....	141
4.8.3. Estudio de las resonancias magnéticas patológicas.....	142
5. Tratamientos	150
5.1. Profilaxis con penicilina	153
5.2. Hidroxiurea.....	153
5.3. Régimen transfusional.....	153
5.4. Trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	156
5.5. Transfusiones simples urgentes y exanguinotransfusiones de urgencia	163
5.6. Catéteres de vía central	165
5.7. Ingreso en UCIP	169
6. Efectos adversos específicos relacionados con los tratamientos	172
6.1. Sobrecarga de hierro	172
6.2. Aloimmunización.....	173
6.3. Reacción hemolítica transfusional tardía (RHHT)	175
VI - DISCUSIÓN	177
1. Resultados del cribado neonatal de ECF y evaluación del programa en la CM	177
2. Valoración del programa de cribado neonatal de Enfermedad Falciforme en la Comunidad de Madrid.....	183
2.1. Criterios de calidad del Programa de Cribado Neonatal	184
3. Mortalidad.....	187
4.1. Estado de los pacientes en la cohorte.....	190

5. Eventos de la cohorte relacionados con la ECF	193
5.1. Infecciones en la enfermedad falciforme	196
5.2. Afectación ósea en la enfermedad falciforme	198
5.2.1. Crisis vasooclusiva	198
5.2.2. Osteomielitis	199
5.2.3. Osteonecrosis	201
5.2.4. Osteopenia	203
5.3. Síndrome torácico agudo	204
5.4. Secuestro esplénico.....	205
5.5. Crisis aplásica.....	206
5.6. Eventos neurológicos	207
6. Tratamientos	213
6.1. Penicilina	213
6.2. Hidroxiurea.....	216
6.3. Transfusión de hematíes, exanguinotransfusión y eritrocitaféresis en enfermedad falciforme	219
6.4. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	224
7. Limitaciones, fortalezas y directrices futuras.....	227
VII - CONCLUSIONES.....	229
BIBLIOGRAFÍA.....	231
ANEXOS	249
ANEXO I: ÍNDICE DE FIGURAS.....	249
ANEXO II: ÍNDICE DE TABLAS.....	257
ANEXO III: Formulario papel filtro Servicio Madrileño de Salud.....	261
ANEXO IV: Consentimientos y asentimientos Registro Español de Hemoglobinopatías.....	262

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Ac: anticuerpo

ACA: arteria cerebral anterior

ACF: anemia de células falciformes

ACI: arteria carótida interna

ACM: arteria cerebral media

ACV: accidente cerebrovascular

AIT: accidente isquémico transitorio

Alo-Ac: anticuerpo alogénico

Angio-RM: angiografía por resonancia magnética

CI: coeficiente intelectual

CMV: citomegalovirus

CVO: crisis vasooclusiva

DS: desviación estándar

DMO: densidad mineral ósea

EAF: eritrocitaféresis

ECF: enfermedad de células falciformes

EDTC: ecografía doppler transcraneal

EEUU: Estados Unidos

EEF: electroforesis

EICR: enfermedad injerto contra receptor

EMA: *European Medicines Agency*

Ex: exanguinotransfusión

FDA: *Food and Drug Administration*

Fe: hierro

Hb: hemoglobina

HbF: hemoglobina fetal

HbS: hemoglobina falciforme

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

HLA: *histocompatibility leukocyte antigens* o antígeno leucocitario de histocompatibilidad

HPFH: *hereditary persistence of fetal hemoglobin*, persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal

HPLC: *high performance liquid chromatography* o cromatografía líquida de alta resolución

HTA: hipertensión arterial

HU: hidroxiurea

IC: intervalo de confianza

ICT: irradiación corporal total

INE: Instituto Nacional Estadístico.

iv: intravenoso

MO: médula ósea

O₂: oxígeno

OMS: Organización Mundial de la Salud

p: percentil

PAC: port-a-cath®

PAC-DL: port-a-cath de doble luz

PO₂: presión parcial de oxígeno

PRES: “posterior reversible encephalopathy syndrome” o síndrome de encefalopatía posterior reversible

REDCap: *Research Electronic Data Capture*

Rh: sistema “Rhesus”

RHTT: reacción hemolítica transfusional tardía

RM: resonancia magnética

RN: recién nacidos

Sd: síndrome

SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de eventos

SL-ECF: supervivencia libre de ECF

SNS: Sistema Nacional de Salud

SR-ECF: supervivencia relacionada con la Enfermedad de Células Falciformes

STA: síndrome torácico agudo

TAMM: “time average mean of the maximum velocity” o media ponderada en el tiempo de las velocidades máximas

TAS: tensión arterial sistólica

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

ESTUDIO DE LA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES DIAGNOSTICADOS TRAS LA IMPLANTACIÓN DEL CRIBADO NEONATAL EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Introducción:

El cribado neonatal de Enfermedad de Células Falciformes (ECF) permite hacer el diagnóstico precoz de los pacientes y así iniciar la profilaxis con penicilina, reforzar la vacunación y realizar educación sanitaria en la familia. En las últimas décadas se ha ido incorporando en algunos países de Europa. En la Comunidad de Madrid (CM), un estudio piloto entre 1999 y el año 2000 encontró una prevalencia de pacientes con hemoglobina (Hb) FS al nacimiento de 1/5851 recién nacidos (RN), que era mayor a la esperada, por lo que se decidió la implantación del programa. Se estableció el enlace necesario entre el único Laboratorio de Cribado Neonatal en la CM y la unidad clínica de referencia, la consulta de Hematología Infantil del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM). Así, en mayo de 2003, la CM a instancias del Instituto de Salud Pública, fue la primera Comunidad Autónoma en instaurar el cribado neonatal universal de ECF en España.

Objetivos:

Los objetivos de este estudio son evaluar el programa de cribado neonatal de ECF en la CM tras 15 años desde su implantación y conocer la morbilidad y mortalidad de los pacientes diagnosticados en dicho periodo. Como objetivos secundarios, conocer la prevalencia neonatal de ECF en la CM, describir las características de la cohorte neonatal madrileña de Drepanocitosis y, por último, analizar la prevención primaria y secundaria del ictus en la población con fenotipo grave (HbSS/S β^0).

Pacientes, material y métodos:

Se trata de un estudio de cohorte multicéntrico, observacional y prospectivo desde el 01/05/2003 hasta el 01/05/2018. Se incluyen todos los pacientes con ECF en sus diferentes variantes (HbSS, HbSC, HbS β^0 , HbS β^+ , HbSD^{Punjab}, HbSE, HbSO^{Arab}), diagnosticados mediante el cribado neonatal de ECF en la CM. Tras su valoración en la Unidad Clínica de Referencia del HGUGM, el seguimiento de obligado cumplimiento se organizó y se ha realizado de acuerdo con

las Guías de Práctica Clínica en la ECF publicadas por parte de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas en los años 2002 y 2010.

Los resultados se expresan en números y porcentajes para las variables nominales categorizadas y en medianas (p25-p75) para las variables cuantitativas. Se utiliza la prueba no paramétrica de Mann-Whitney en la comparación de variables cuantitativas por no tener distribución normal. Se consideran estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados:

En los 15 años de estudio (2003-2018), se han producido un total de 1.038.324 nacimientos en la CM, diagnosticándose 187 pacientes con ECF (151 con HbSS, 6 con HbS β^0 , 27 con HbSC y 3 con HbS β^+). La prevalencia neonatal de ECF en la CM es de 1/5552 RN (0,18/1000) y la prevalencia de rasgo falciforme o portador sano de HbS es de 1/213.

El valor predictivo positivo del cribado neonatal fue de 95% con una especificidad del 99,9%. Tras el análisis de una segunda muestra capilar en papel filtro aumentó el valor predictivo positivo al 99,5%. No se ha reportado ningún paciente nacido en la CM que no hubiese sido diagnosticado por cribado neonatal lo que sugiere una sensibilidad del 100%, si bien, no se puede evaluar la existencia de falsos negativos.

Todos los pacientes han sido valorados en la consulta de Hematología del HGUGM a la edad mediana de 35 días (26-48); el 98% de los pacientes inicia la profilaxis con penicilina (184/187) con una mediana de edad de 66 días (61-76).

La cohorte neonatal de ECF de la CM está compuesta por 84% de pacientes con fenotipo grave (HbSS/S β^0). El origen mayoritario de los padres es África subsahariana (73%) y Latinoamérica (23%).

A fecha de fin de estudio, el 69% de los pacientes permanece en seguimiento activo en alguno de los hospitales de la CM (mediana de seguimiento de 6,4 años; p25: 2,7 y p75: 10,4) y el 5,8% se ha trasladado a otro lugar de España. El 22,4% de los pacientes se ha considerado con seguimiento perdido bien por regreso a país de origen (4,8%), bien por cambio a otro país de Europa (4,8%) o por causa desconocida.

Se han producido 5 fallecimientos, 2 de ellos relacionados con la ECF en pacientes con fenotipo grave (HbSS/HbS β^0): una paciente presenta a los 3,4 años una meningitis fulminante por *Streptococcus pneumoniae* 24F, no incluido en las vacunas disponibles y otro paciente fallece a los 9,3 años en el día +51 del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de hermano HLA idéntico por enfermedad contra receptor aguda. La supervivencia global en los pacientes

con fenotipo grave a los 15 años es de 94,3% y la supervivencia relacionada con la ECF es de 96,4%, siendo ambas del 100% en los pacientes con HbSC.

Los eventos más frecuentes de los pacientes de la cohorte (expresados como tasas por cada 100 pacientes-año) son la hospitalización por fiebre sin foco (46,1), seguido de las crisis vasooclusivas (39,4) y los síndromes torácicos agudos (13,3). Dichas complicaciones se dan en mayor número en los pacientes con HbSS/HbSβ⁰ que en aquellos con HbSC. Otros eventos en los pacientes con fenotipo grave son la crisis aplásica, la osteomielitis y la sepsis (1,5; 1,3 y 0,54 respectivamente).

Se han producido 8 ictus en un total de 5 pacientes, siendo la supervivencia libre de ictus de 90,7% en pacientes con fenotipo grave y la tasa total de ACV de 0,87 por cada 100 pacientes-año.

Se realiza valoración del riesgo de ictus mediante ecografía doppler transcraneal (EDTC) a partir de los 2 años de edad al 95% de los pacientes elegibles (112 de 118), media de 3,8 estudios por persona. Sin embargo, 2 de los pacientes con ACV no tenían realizado el estudio. Se ha objetivado una mejora en el cumplimiento del programa de prevención primaria de ictus, obteniendo diferencia significativa en la edad mediana en el momento del primer doppler en los 3 primeros años de estudio frente a los otros 12 años (4,4 años frente a 2,2, $p < 0,001$). El 75% de los pacientes con EDTC patológico permanece libre de ACV en el momento de cierre del estudio.

Pese a iniciar un programa transfusional crónico, 3 pacientes sufren un segundo evento isquémico; 2 de ellos libres de transfusiones tras realizar TPH.

El 57% de los pacientes con fenotipo grave recibe tratamiento modificador del curso de la enfermedad: TPH (9,5%), régimen transfusional (7,6%) o hidroxiurea (50,1%).

Conclusiones:

El programa de cribado neonatal de Drepanocitosis en la CM presenta una alta sensibilidad y especificidad, así como criterios de calidad del programa.

Los datos de supervivencia de la cohorte madrileña hasta los 15 años se pueden comparar con otros estudios de países desarrollados de nuestro entorno como son la cohorte del Este de Londres, de *Créteil* al sur de Paris o de Dallas.

Pese al aumento en la supervivencia, persiste elevada morbilidad relacionada con las complicaciones infecciosas y neurológicas.

ABSTRACT

MADRID SICKLE CELL COHORT STUDY, FIFTEEN YEARS AFTER THE NEWBORN SCREENING IMPLEMENTATION

Introduction

Newborn screening for Sickle Cell Disease (SCD) allows to make an early diagnosis, giving the chance to start earlier the prophylactic penicillin treatment, reinforce the vaccination and perform family health education. In recent decades, it has been incorporated as part of neonatal screening programs in some European countries. In the Community of Madrid (CM), a pilot study between 1999 and 2000 found that the birth prevalence of patients with hemoglobin (Hb) FS at birth was 1/5851 newborns (NB), higher than expected, so it was decided to deploy the program. In order to implement it, a linkage was established between the Newborn Screening Laboratory and the Reference Clinical Unit, the Pediatric Hematology Consultation at the *Gregorio Marañón* General University Hospital. In May 2003, the CM, at the request of the Institute of Public Health, was the first Autonomous Community to establish universal newborn screening for SCD in Spain.

Goals

The study is going through two main objectives: the first one is to evaluate the newborn screening program for SCD in the CM in the last 15 years and, the second one is to study the morbidity and mortality of patients that were diagnosed during that period. The study also answers some secondary objectives such as the need to know the newborn SCD prevalence in the CM, to describe the features of patients in the Madrid newborn cohort and to analyze the primary and secondary stroke prevention in those patients with a more severe phenotype (HbSS/Hb β^0).

Patients, material and methods

This is a multicentre, observational, prospective cohort study from May 1st 2003 to May 1st 2018. All patients with SCD (HbSS, HbSC, HbS β^0 , HbS β^+ , HbSD^{Punjab}, HbSE, HbSO^{Arab}) diagnosed with newborn screening for SCD in CM were included. After visiting the Clinical Reference Unit (HGUGM), the mandatory follow-up of patients was carried out in accordance with the Clinical Practice Guidelines in the SCD, published by the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology.

All results are shown in numbers and percentages for the nominal variables and in medians (p25 - p75) for the quantitative variables. Whenever the comparison includes quantitative values

without a normal distribution, the Mann-Whitney procedure has been used. Values $p < 0,05$ were considered statistically relevant.

Results

In the study period (from 05/01/2003 to 05/01/2018), a total of 1.038.324 births occurred in the CM, diagnosing 187 patients with SCD (151 with HbSS, 6 with HbS β^0 , 27 with HbSC y 3 with HbS β^+). The neonatal prevalence of SCD is 1/5552 NB (0.18 / 1000) and the prevalence of sickle cell trait or healthy HbS carrier is 1/213.

After taking the first sample, the positive predictive value of neonatal screening was 95% with a specificity of 99.9%. After taking a second capillary sample on filter paper, the positive predictive value increased to 99.5%. After 15 years of study, no patient born in the CM has been reported as being miss-diagnosed by newborn screening, which suggests a sensitivity of 100%, although the existence of false negatives cannot be evaluated.

All patients were checked at the HGUGM Hematology Consultation at a median age of 35 days (26-48); 98% of patients started penicillin (184/187) with a median age of 66 days (61-76).

The Madrid SCD cohort is composed by a 84% of patients with severe phenotype (HbSS/ HbS β^0). Parents' origin was from Sub-Saharan Africa (73%) and South America (23%).

At the end of the study, 69% of the patients remained under active follow-up in one of the hospitals of the CM (median follow-up of 6.4 years; p25: 2.7 and p75: 10.4) and 5.8% moved to another place in Spain. The 22.4% of the patients were considered to have lost follow-up; the reasons were: patients returned to their country of origin (4.8%), they moved to another country in Europe (4.8%) or due to an unknown reason.

During the 15 study years, there have been 5 deaths, 2 of them related to SCD in patients with a severe phenotype (HbSS / HbS β^0): at 3.4 years one patient presented fulminant meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* 24F, not included in any vaccine and another patient died at 9.3 years on day +51 after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from an HLA-identical sibling due to acute graft versus host disease (GVHD). Overall survival in patients with severe phenotype at 15 years is 94.9% and SCD-related survival is 96.7%, both being 100% in patients with HbSC.

The most frequent events in the Madrid cohort (expressed as rates per 100 patient-years) are admission for fever without a source (46.1), followed by vaso-occlusion crisis (39.4) and acute chest syndrome (13.3). These complications occur with a greater incidence in HbSS/HbS β^0

patients than in those with HbSC. Other events in patients with a severe phenotype are aplastic crisis, osteomyelitis and sepsis (1.5, 1.3, and 0.54, respectively).

There were 8 strokes in a total of 5 patients, with a stroke-free survival of 90.7% in patients with severe phenotype and a total stroke rate of 0.87 per 100 patient-years. Stroke risk assessment is performed using transcranial Doppler ultrasound (TCD) from 2 years old in 95% of eligible patients (112 of 118), with a mean of 3.8 studies per person. However, 2 of the patients with stroke had no study previously. An improvement in the primary stroke prevention program has been observed, obtaining a significant difference in the median age at the time of the first Doppler in the first 3 years of study compared to the other 12 years (4.4 years vs 2.2, $p < 0.001$). In total, 8 patients presented pathological TCD and 75% of them were stroke free at the time of study closure.

Despite starting a chronic transfusion program, 3 patients suffered a second stroke; 2 of them were transfusion-free after HSCT.

57% of patients with severe phenotype received disease course modifying treatment: HSCT (9.5%), transfusion program (7.6%) or hydroxyurea (50.1%).

Conclusions

The newborn screening program for SCD in CM has a high sensitivity and specificity, as well as good quality of care results.

Survival data from the Madrid Newborn Cohort can be compared with other studies from developed countries, such as the East London Cohort, Créteil (south Paris) or Dallas Cohort.

Despite the increased survival, high morbidity related to infectious and neurological complications persists.

I – INTRODUCCIÓN

1. Generalidades sobre la Enfermedad de Células Falciformes

Las hemoglobinopatías son las enfermedades hereditarias más frecuentes afectando al 7% de la población (1). Engloban tanto defectos cuantitativos en la síntesis de hemoglobina (Hb) conocidos como talasemias, como alteraciones estructurales en la Hb, siendo la Hb falciforme o HbS la variante más frecuente a nivel mundial (2).

La Drepanocitosis o Enfermedad de Células Falciformes (ECF) describe un conjunto de anemias crónicas con herencia autosómica codominante (3) que se caracterizan por fenómenos de hemólisis y oclusiones vasculares intermitentes, responsables de elevada morbimortalidad en los pacientes afectados.

La falciformación que sufre el glóbulo rojo en situación de desoxigenación, confiere morfología de hoz al eritrocito y ha proporcionado el nombre tanto de raíz griega *drepano* como latina *falcicula*. Esta condición es conocida en África por distintos nombres, que hacen referencia al dolor, a signos como la esplenomegalia o reflejan su gravedad como el nombre *ako kufa lobi* que traducido significa: él morirá mañana (4).

La historia de la ECF se inicia en 1910 cuando James Herrick describe la enfermedad en un paciente de 20 años y lo relaciona con la presencia de eritrocitos falciformes “*peculiar elongated and sickled-shaped red blood cells*”. En 1949, Paulish separa la HbS de la HbA normal ($2\alpha_2\beta$) del adulto en base a su carga, sugiriendo un cambio en la hemoglobina a nivel molecular. Posteriormente, en 1956, Ingram V.M. descubre como la sustitución de una base en el primer exón del gen de la β -globina, produce el cambio de un aminoácido en la proteína. Por ello, la ECF fue el primer trastorno descrito en el que la mutación de un gen con herencia mendeliana producía un cambio estructural y conducía a graves consecuencias clínicas (5,6).

La HbS ($\alpha_2\beta^S_2$) surge por el cambio de adenina por timina en el nucleótido 17 del gen de la β -globina (alelo β^S) situado en el cromosoma 11, que condiciona el cambio del aminoácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena β -globina de la Hb (c.20 A>T; p.Glu6Val) (3,6).

La forma homocigota por herencia de ambos alelos del gen de β -globina con dicha mutación (β^S/β^S , fenotipo HbSS) se denomina también Anemia de Células Falciformes (ACF), que es el genotipo más frecuente (70%) y con la expresión clínica de mayor gravedad.

La siguiente variante de ECF en frecuencia, se produce debido a la herencia de un alelo β^S con un alelo β^C que condiciona el cambio del aminoácido glutámico por lisina en la posición 6 de la cadena β -globina de la Hb (c.19G>A; p.Glu6Lys) produciendo otra variante estructural de Hb

conocida como HbC ($\alpha_2\beta^C_2$). Los pacientes con HbSC conforman la mayor parte restante de afectados por ECF (25%), con un cuadro clínico menos grave que los pacientes con HbSS. El tercer tipo de ECF en frecuencia se produce por la herencia de un alelo β^S con un alelo responsable de β -talasemia, con un espectro clínico variable en función de la mutación y de la cantidad de HbA que se produzca (HbS β^0 o HbS β^+). Existen otras variantes de ECF menos frecuentes como HbSD^{Punjab}, HbSO^{Arab} que se resumen en la Tabla 1 (6).

Los individuos heterocigotos por herencia de un único alelo β^S reciben el nombre de rasgo falciforme o portadores de HbS (HbAS), cuyos eritrocitos contienen un 20-40% de HbS. Si bien se considera una condición benigna, generalmente carente de síntomas, están descritas algunas complicaciones en situaciones de baja presión parcial de oxígeno (PO₂) o de deshidratación (7). El cambio de glutámico por valina en la cadena de β -globina favorece que la HbS sea menos soluble y polimerice. En situación de baja PO₂ se produce un bolsillo hidrofóbico “aceptor” entre la fenilalanina en posición 85 (β^{F85}) y la leucina en posición 88 (β^{L88}) de un tetrámero de HbS que se une a la valina (β^{V6}) de la siguiente molécula de Hb y así sucesivamente formando largos polímeros alargados que deforman el glóbulo rojo (8). El hematíe pierde su forma flexible de disco bicóncavo y adquiere la forma de hoz, más propensa a la deshidratación celular, lo que se conoce como falciformación. El núcleo polimérico de HbS con forma de bastón, crece de forma proporcional a la duración y al grado de desoxigenación de la Hb, así como al mayor porcentaje de HbS intraeritrocitaria (6). La reoxigenación de los eritrocitos, rompe el polímero de HbS y restaura la forma normal del glóbulo rojo siempre que la membrana eritrocitaria sea flexible. Sin embargo, los repetidos cambios conformacionales acaban produciendo lesión en la membrana, alteración de las bombas de iones y deshidratación celular. Los glóbulos rojos irreversiblemente falciformados, con densos polímeros intracelulares de HbS, experimentan hemólisis o son fagocitados por el sistema retículoendotelial (4). La interacción de los eritrocitos falciformes con otras células sanguíneas (leucocitos, plaquetas, reticulocitos), el endotelio vascular y factores plasmáticos (factor de von Willebrand, fibrinógeno, factores de coagulación, moléculas de adhesión, moléculas inflamatorias y productos de liberación de la hemólisis) es responsable de los fenómenos de vasooclusión que causan isquemia tisular, inflamación y disfunción orgánica aguda y crónica. La Hb libre plasmática producida por la hemólisis contribuye al daño endotelial (4).

El principal determinante de la gravedad de la ECF es el grado de polimerización de la HbS, determinado a su vez por el porcentaje de HbS intraeritrocitaria. Uno de los moduladores de la enfermedad es la herencia de 1 ó 2 genes de α -talasemia, presente en un tercio de los pacientes con origen africano y hasta en el 50% de los pacientes de Oriente Medio o India (6,9). Al reducir la cantidad de Hb intraeritrocitaria, disminuye de forma indirecta la cantidad de polímero de

HbS y estos pacientes tienen menor hemólisis, cifras más altas de Hb y un espectro clínico distinto con menores manifestaciones asociadas a la hemólisis como úlceras cutáneas, priapismo, litiasis vesicular e ictus (6). Por el contrario, están descritas más complicaciones ligadas a la vasooclusión como la osteonecrosis o las crisis de dolor óseo (9).

Otro modulador conocido de la enfermedad es la presencia de Hb fetal (HbF, $2\alpha 2\gamma$) que en el paciente con ECF varía entre el 1% y el 30% (6). La apreciación del papel de la HbF en la ECF comenzó hace más de 60 años cuando Janet Watson describió en los lactantes con mayores porcentajes de HbF, menores manifestaciones clínicas y menor deformación de los eritrocitos desoxigenados que tardaban más tiempo en falciformar (10). La HbF interacciona peor con la HbS debido en parte a la glutamina en posición 87 de la cadena γ (γ^{Q87}) que produce un efecto inhibitorio en la polimerización (10). El grado variable de HbF entre pacientes con ECF viene determinado a nivel genético, habiéndose identificado 3 loci: *Xmn1* polimorfismo en la región promotora de los genes de γ globina, *HMIP* localizado en el cromosoma 6q23.3 y *BCL11A* en el cromosoma 2 (6) (Figura 1).

Tabla 1. Tipos de Enfermedad Falciforme. Basado en Rees DC et al. Sicke Cell Disease. Lancet 2010 (6)

Fenotipo (Genotipo)	Características
Grave	
HbSS ($\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta 6\text{Glu}>\text{Val}$); anemia de células falciformes	La forma más frecuente de Enfermedad de Células Falciformes.
HbS β^0 talasemia	Mayor prevalencia en la zona este del Mediterráneo y en India.
HbS β^+ talasemia grave con 1-5% de HbA.	Mayor prevalencia en la zona este del Mediterráneo y en India.
HbS ^{O^{Arab}} ($\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta 121\text{Glu}>\text{Lys}$)	Descritos en el norte de África, Oriente Medio y en los Balcanes. Relativamente raro.
HbS ^{D^{Punjab}} ($\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta 121\text{Glu}>\text{Gln}$)	Predominante en el norte de India, pero con distribución mundial.
HbS ^{C^{Harlem}} ($\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta 6\text{Glu}>\text{Val}$, $\beta 73\text{Asp}>\text{Asn}$)	Por EEF similar a HbSC, pero con mayor gravedad clínica, doble mutación en el gen de la β -globina, muy poco frecuente.
HbS ^{C^{Antilles}} ($\beta 6\text{Glu}>\text{Lys}/\beta 6\text{Glu}>\text{Val}$, $\beta 23\text{Val}>\text{Ile}$).	Doble mutación en el gen de la β -globina que cuando se hereda junto con HbC da un fenotipo grave. De muy baja frecuencia.
HbS ^{Quebec-CHORI} ($\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta 87\text{Thr}>\text{Ile}$)	2 casos descritos.
Moderado	
HbSC ($\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta 6\text{Glu}>\text{Lys}$)	25-30% de los casos de Enfermedad de Células Falciformes en población africana.
HbS β^+ talasemia moderada con 6-15% de HbA.	Mayor prevalencia en la zona este del Mediterráneo.
HbS ^{O^{oman}} ($\beta A/\beta 6\text{Glu}>\text{Val}$, $\beta 121\text{Glu}>\text{Lys}$)	Forma autosómica dominante de Enfermedad de Células falciformes debido a doble mutación en el gen de la β -globina. Muy poco frecuente.
Leve	
HbS β^{++} talasemia leve con 16-30% de HbA.	Mayor prevalencia en población procedente de África.
HbSE ($\beta 6\text{Glu}>\text{Val}/\beta 26\text{Glu}>\text{Lys}$)	La HbE predomina en el sudeste asiático, la forma HbSE es poco frecuente, pero está aumentando debido a la migración de personas.
HbA/Jamaica Plain ($\beta A/\beta 6\text{Glu}>\text{Val}$, $\beta 68\text{Leu}/\text{Phe}$)	Forma autosómica dominante de Enfermedad de Células Falciformes producida por doble mutación en el gen de la β -globina, solo 1 caso descrito.
Muy leve	
HbS/HPFH	Grupo de trastornos causados por grandes deleciones en el gen de la β -globina, típicamente con 30% de HbF.
HbS/otras variantes	La HbS se hereda junto con otras variantes de Hb, pero los síntomas solo se desarrollan en situaciones extremas de hipoxia.

En 2010 se publicó el mapa con la distribución mundial de HbS dentro de las poblaciones originarias, apareciendo con alta prevalencia en el África subsahariana, algunas zonas localizadas de la cuenca mediterránea, Oriente Medio e India (11). Esta distribución geográfica apoya la hipótesis de la malaria, que sugiere que el gen responsable de la HbS adquiere alta prevalencia en determinadas zonas debido a la resistencia que confiere en los individuos con rasgo falciforme frente a dicha infección. Gracias al estudio de los polimorfismos de los fragmentos de restricción de la región cercana al gen de la β -globina, se ha determinado que la HbS apareció de forma independiente en distintas áreas de África subsahariana y Asia, dando lugar a 5 haplotipos con distinto espectro de gravedad de la enfermedad: Benin (el más frecuente en África), Bantú (el más grave), Senegal, Camerún y el haplotipo Asiático, más leve que cursa con HbF alta (9) (Figura 1).

Sin embargo, debido a las diásporas humanas, la HbS se ha propagado desde las áreas de malaria endémica a otras regiones del mundo. El gen responsable de la HbS se expandió sustancialmente debido a la trata de esclavos, con la migración forzada de personas africanas al continente americano, haciéndose relativamente prevalente en poblaciones afroamericanas de EEUU, Brasil y el Caribe (12). En la actualidad, debido a la globalización, el número estimado de migrantes a nivel mundial con HbS ha aumentado desde 1,6 millones en 1960 hasta 3,6 millones en el año 2000 y esto es debido al elevado número de personas procedentes de países con alta prevalencia del alelo β^S (12). En 2013, se ha publicado un mapa con la distribución contemporánea de la HbS destacando su presencia en Europa Occidental y en la costa este de EEUU, así como una estimación de 300.000 recién nacidos (RN) al año afectados de la forma homocigota HbSS (2), la gran mayoría en 3 países: Nigeria, República Democrática del Congo e India (Figura 2) (9). La aparición de la ECF en países donde tradicionalmente no existían representa un importante problema de salud y un reto sanitario (9).

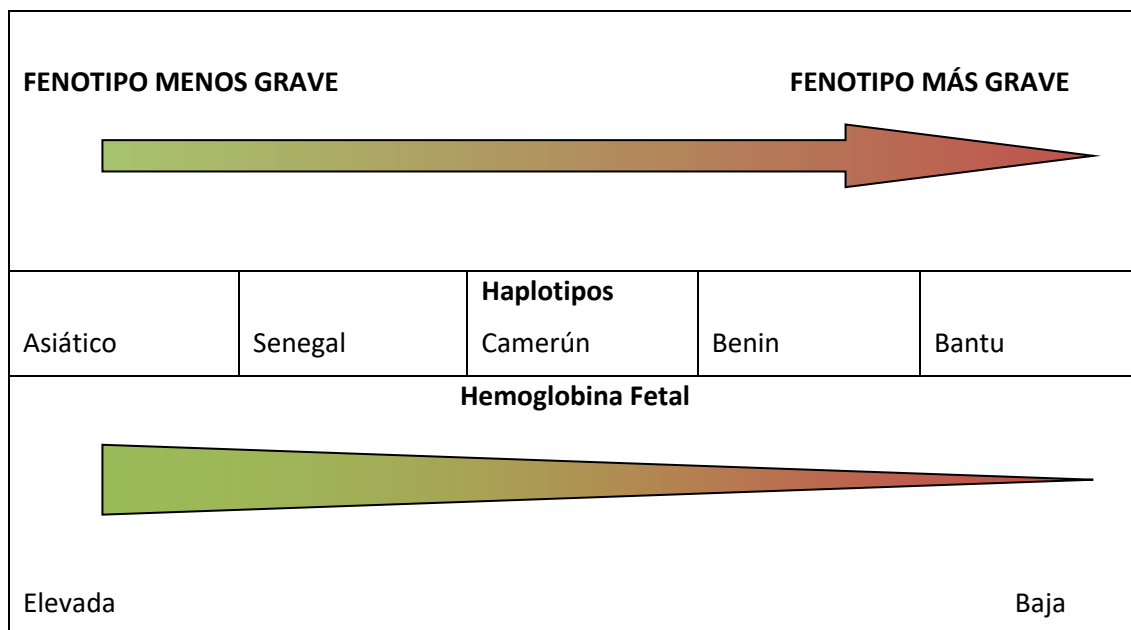


Figura 1. Determinantes de la gravedad de la ECF, basado en NEJM 2017, Piel F. et al (9)

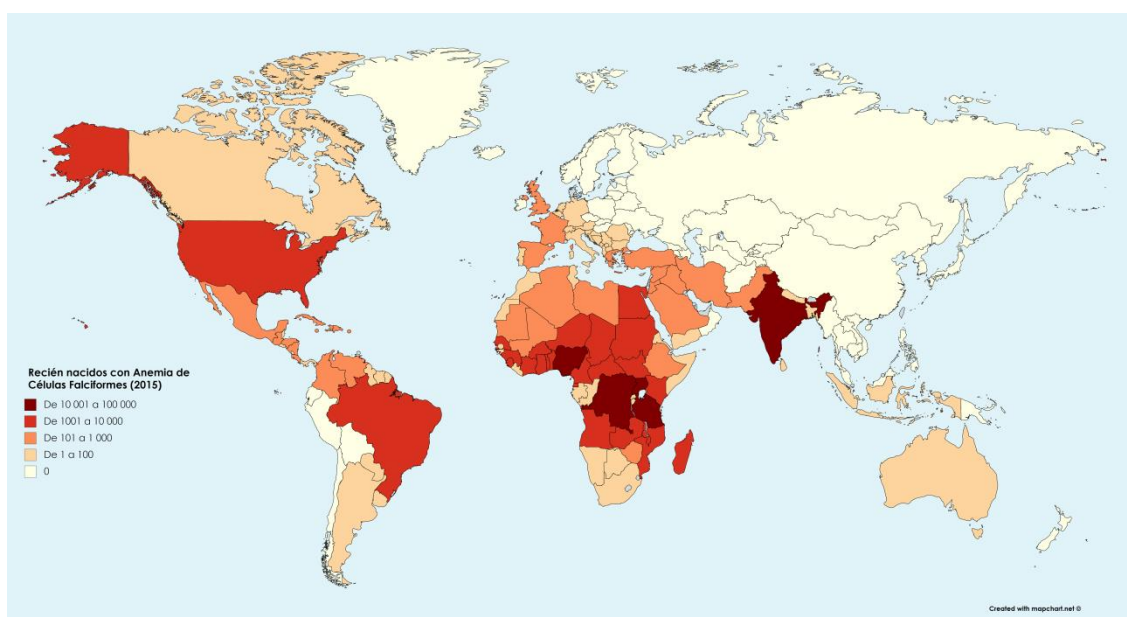


Figura 2. Distribución mundial de los recién nacidos con Anemia de Células Falciformes por país en 2015. Basado en Piel et al. Sickle Cell Disease. NEJM 2017. (9)

2. Diagnóstico de hemoglobinopatías

Para el estudio de los tipos de Hb, se pueden emplear las propiedades fisicoquímicas de las proteínas para separarlas mediante diferentes técnicas diagnósticas, o bien se puede recurrir a métodos de biología molecular para el análisis de los genes de globina. A la hora de expresar el resultado obtenido, el orden de las letras que identifica cada uno de los tipos de Hb se coloca siempre en orden decreciente, en función de su cantidad. Así, el resultado expresado como HbAS indicará mayor cantidad de HbA que de HbS y es compatible con el diagnóstico de rasgo falciforme, mientras que HbSA orienta a un diagnóstico de ECF doble heterocigota con β^+ talasemia.

La electroforesis (EEF) de Hb fue la prueba de laboratorio más empleada para el diagnóstico de las hemoglobinopatías por su bajo coste y simplicidad, si bien en la actualidad está siendo desplazada por la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, *high performance liquid chromatography*) de intercambio iónico, un método económico, rápido y automatizado.

La EEF alcalina (pH 8,4-8,6) en acetato de celulosa es un método sensible que permite separar las hemoglobinas normales de un hemolizado como la HbA ($2\alpha2\beta$), HbA2 ($2\alpha2\delta$) y HbF ($2\alpha2\gamma$) en función de su carga eléctrica. En pH alcalino, la Hb es una proteína cargada negativamente y en un campo eléctrico migra hacia el ánodo (+), permitiendo diferenciar las variantes de Hb con carga distinta a la HbA, aunque si existe una Hb anormal sin cambio de carga no será detectada. En pH alcalino se pueden diferenciar distintas variantes de Hb; sin embargo, en la interpretación se debe tener en consideración que migran de forma similar a la HbS, la HbD y la HbG y en la misma banda de la HbC aparecen la HbE y la HbO. Por ello, si se identifica alguna Hb anómala, se debe ampliar el estudio con otros métodos diagnósticos (13).

La EEF ácida se hace en agar citrato a pH 6 y presenta más problemas técnicos que la anterior. Los factores que intervienen en la separación de las Hb son, además de la carga eléctrica, las interacciones fisicoquímicas entre la fase sólida (agar) y las moléculas de Hb en función de donde se localice la mutación. Diferencia la HbC, HbS, HbA y HbF pero en ella se desplazan igual que la HbA: la HbD, HbE, HbG, Hb Lepore, HbH (4β) y HbJ. La Hb de Bart (4γ) se sitúa en la misma posición que la HbF (13).

La EEF capilar es un método complementario rápido y automatizado que emplea un tubo hueco de pequeño diámetro (que recibe el nombre de capilar), en el que se aplica una diferencia de potencial entre los 2 extremos. Las moléculas de Hb cargadas se separan en función de su movilidad electroforética en una solución tampón alcalina (pH 9,4). Además, dentro del capilar

existe otro fenómeno denominado flujo electroosmótico que se debe a que la pared del capilar tiene carga negativa. En su interior se genera una primera capa de cargas positivas fija y una siguiente capa de cargas positivas que se desplazan al extremo del capilar con polo negativo generando dicho flujo. La suma de la fuerza electroosmótica y electroforética acelera la separación de las distintas hemoglobinas que son identificadas por un detector. La EEF capilar identifica la HbA₂ falsamente elevada en presencia de HbS por HPLC, permite diferenciar la HbA₂ de la HbE, así como identificar la HbH y la Hb de Bart. Como desventaja no consigue una separación óptima de la HbS y HbD, tiene mayor coste y precisa de personal experto (14,15).

En la **HPLC**, el compuesto de la muestra pasa por una columna (fase estacionaria) mediante el bombeo de un líquido (fase móvil) a alta presión para aumentar la velocidad y mejorar la resolución. El tiempo que tarda un compuesto en ser eluido de la columna, se conoce como tiempo de retención y es característico del compuesto, dependiendo de su naturaleza y de su interacción con la fase móvil y estacionaria. En la cromatografía de intercambio iónico, la retención se basa en la atracción entre los iones en solución y las cargas inmovilizadas en la columna, así, los iones de la misma carga son repelidos y los de carga opuestas, retenidos. Las Hb se separan en función de la interacción iónica con el cartucho de columna precargado. Las fracciones separadas pasan por un sensor de flujo que mide absorbancia a 415 nm y a 690 nm. Los cambios en la absorbancia son medidos en función del tiempo produciendo el cromatograma. Cada Hb tiene un tiempo de retención característico que se mide desde el momento que se inyecta la muestra hasta el pico máximo de absorbancia (15). Es una técnica reproducible, automatizada, económica, rápida y que precisa escasa cantidad de sangre por lo que, con frecuencia, es seleccionada como técnica de cribado neonatal (16).

El isoelectroenfoque (IEF) separa proteínas en un medio gel con un gradiente de pH constituido por anfólitos (sustancias anfotéricas, que contienen un grupo ácido y básico en la misma molécula). Cuando se aplica una carga de alto voltaje, las proteínas como la Hb migran hasta localizarse en su punto isoelectro, es decir, en la zona de pH donde la proteína tiene una carga neutra, precipitando y formando una banda estrecha. Como ventaja frente a la EEF a pH alcalino, permite diferenciar la HbC de la HbE y la HbO y la HbS de la HbD^{Punjab}, HbG^{Philadelphia} y HbG^{Galveston}. Detecta también la HbH y la Hb de Bart por lo que tiene interés como técnica de cribado neonatal, si bien tiene mayor coste que la HPLC y la EEF, es más laboriosa y lenta (15).

La espectrometría de masas en tándem (MST) identifica directamente el aminoácido específico alterado en la cadena de globina mediante 2 espectrómetros de masa conectados en serie mediante una cámara (célula de colisión) que rompe las moléculas en sus estructuras constituyentes. El primer espectrómetro cataloga y analiza la muestra que, a continuación, se

fragmenta en la cámara y finalmente, el segundo espectrómetro vuelve a catalogar y analizar los fragmentos. La ionización de la muestra al inicio del procedimiento es una etapa clave, ya que sólo las moléculas ionizadas podrán ser identificadas por los espectrómetros (15,17).

El estudio molecular no se emplea de rutina, si bien puede ser de utilidad para el diagnóstico prenatal o si aparecen variantes de Hb difíciles de diagnosticar mediante las técnicas anteriormente descritas. Pueden emplearse diferentes métodos como secuenciación convencional, *array* de hibridación genómica comparativa o secuenciación masiva.

Si se sospecha una hemoglobinopatía inestable, hay que añadir el test de estabilidad térmica (por calor) y química (isopropanol). Para la prueba de falciformación se emplea un agente reductor (metabisulfito sódico, ditionito) que disminuye la tensión de oxígeno (O₂) y promueve la polimerización de la HbS; sin embargo, no diferencia la condición de rasgo falciforme de la enfermedad. Puede dar falsos positivos en caso de hiperviscosidad o en presencia de algunas variantes de Hb (HbI, Hb de Bart, Hb Jamaica) y falsos negativos en caso de anemia grave, HbS <10% o HbF elevada, por lo que no es útil en lactantes (14).

En el diagnóstico y seguimiento de la ECF, fuera del programa de cribado neonatal, como en cualquier otra anemia hemolítica se realiza, además de la historia clínica y de la exploración física, pruebas complementarias que incluyen hemograma con reticulocitos, estudio de la morfología eritroide y parámetros de hemólisis en la bioquímica.

3. Complicaciones agudas y crónicas

Las manifestaciones clínicas tanto agudas como crónicas de la ECF se agrupan en los síntomas derivados de la anemia hemolítica crónica, de la isquemia tisular y de la inmunosupresión secundaria a asplenia funcional. Están ampliamente descritas en la literatura, se resumen en la Figura 3.

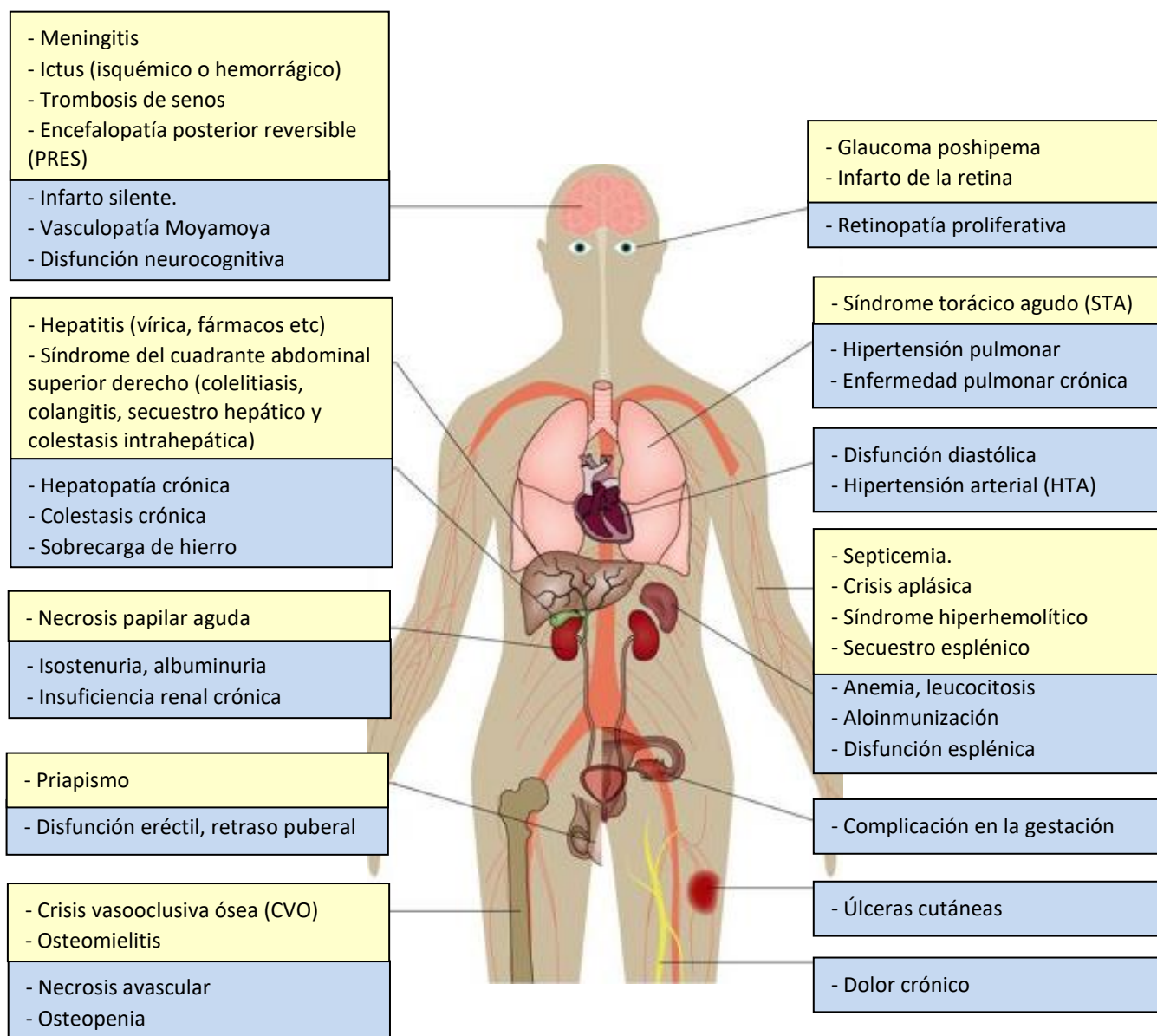


Figura 3. Manifestaciones clínicas en la ECF: complicaciones agudas en sombreado amarillo y complicaciones crónicas en sombreado azul. Basado en Kato G et al. Sickle Cell Disease. Nature 2018. (3).

4. Evolución de la mortalidad e hitos en el cuidado de pacientes con ECF

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la ECF actualmente como un problema de salud mundial (18).

En los países desarrollados como EEUU, la supervivencia de los niños con ECF se ha incrementado notablemente en los últimos 40 años, pasando de ser considerada una enfermedad pediátrica a ser una enfermedad crónica del adulto (5). Esta mejora se relaciona con distintas intervenciones como la implementación del cribado neonatal, la educación de los padres en la detección de complicaciones, el uso de penicilina profiláctica, la vacunación frente a gérmenes encapsulados, el uso de hidroxiurea (HU) y la prevención del ictus (5,19).

En África, donde no existe vacunación sistemática en la infancia y donde la malaria, la malnutrición y la pobreza continúan siendo importantes desafíos, la mortalidad de niños con ECF menores de 5 años alcanza el 90% (9).

4.1. El cribado neonatal

En EEUU en 1970, el 30% de los niños nacidos con ECF fallecía antes de los 5 años de edad y tan solo el 50% alcanzaba la edad adulta, suponiendo una prioridad sanitaria (20). La mortalidad de los niños con ECF ocurre de forma precoz, principalmente entre los 6 meses y el año de vida, siendo las principales causas de muerte la infección por gérmenes encapsulados y el secuestro esplénico (21–23). En ocasiones, los pacientes fallecían a consecuencia de la primera manifestación de la enfermedad (24). En 1988, Vinchisky publicó el estudio de 2 cohortes, 89 pacientes diagnosticados de ECF por cribado neonatal en 7 centros de EEUU entre 1975 y 1985 y 64 pacientes diagnosticados en el momento de la aparición de síntomas con una edad media de 21 meses al diagnóstico. En el primer grupo se realizó educación sanitaria sobre la enfermedad, enseñando a los padres a detectar la esplenomegalia, facilitando un termómetro para evaluar la existencia de fiebre, instrucciones a seguir en el momento de complicación aguda y un plan de revisiones frecuentes en consulta, durante un tiempo de seguimiento de 7,2 años. En el segundo grupo, los pacientes se adherían al seguimiento específico de la ECF una vez diagnosticados tras la primera manifestación clínica, con un tiempo medio de seguimiento 9,3 años. El evento con frecuencia reportado fue la fiebre seguido del secuestro esplénico, sin encontrar diferencias en la incidencia de eventos entre ambos grupos. Sin embargo, en la cohorte de cribado neonatal la mortalidad fue de 1,8% frente al 8% en el segundo grupo, reflejando el beneficio de una intervención precoz en los pacientes (24). El cribado neonatal

debe por tanto ir ligado a un programa de educación sanitaria para lograr el objetivo deseado, como se evidenció en la cohorte de cribado neonatal de Jamaica en sus primeros 36 meses de implantación, donde la mortalidad de los pacientes con forma homocigota menores de 2 años fue elevada, 10% fallecían entre los 6 meses y el año de edad, siendo la principal causa de muerte el secuestro esplénico seguido de la infección por *Streptococcus pneumoniae*. Tras esta primera evaluación, en los meses consecutivos se hizo una mejora en el programa de educación sanitaria consiguiendo un descenso del 90% en la muerte por secuestro esplénico en relación con una mejor detección de la esplenomegalia por los padres y una esplenectomía profiláctica tras el segundo secuestro esplénico (21,25).

4.2. La profilaxis con penicilina y la vacunación frente a gérmenes encapsulados

Los niños con ECF tienen mayor incidencia de infecciones bacterianas graves por gérmenes encapsulados, principalmente por el *Streptococcus pneumoniae*, con una incidencia de enfermedad pneumocócica invasora de 30 a 600 veces mayor que en población equivalente por edad y etnia (21,24,26). Esta susceptibilidad se debe a la asplenia funcional, ya que el bazo es el primer órgano afecto en la Drepanocitosis, con datos de hipoesplenismo desde antes de los 12 meses de edad. Los fenómenos repetidos de vasooclusión y la posible aparición de secuestro esplénico conducen a fibrosis y atrofia progresiva del órgano, lo que se denomina autoesplenectomía y generalmente se completa antes de los 5 años de edad (27). Los cuadros de sepsis, meningitis y neumonía secundarios a dichos gérmenes son una de las principales causas de morbimortalidad, sobre todo en los pacientes menores de 3 años. La incidencia de sepsis por *Streptococcus pneumoniae* es de 7-10 eventos por cada 100 personas año con una evolución fatal en el 30-35% de los casos (5,28,29).

En 1986, un estudio multicéntrico aleatorizado con placebo demostró los beneficios de la penicilina en los niños con ACF (HbSS) entre los 3 y los 36 meses: *PROphylaxis with Oral Penicillin in children with Sickle cell anemia, the PROPS trial*. En un brazo del estudio, 110 niños con ACF de diagnóstico neonatal recibieron placebo produciéndose 13 sepsis por *Streptococcus pneumoniae* y 3 fallecimientos. En el otro brazo, 105 niños recibieron 125 mg cada 12 horas de penicilina V oral, solo 2 pacientes presentaron sepsis por *Streptococcus pneumoniae*, sin fallecimientos. El estudio se interrumpió 8 meses antes de lo previsto tras 15 meses de seguimiento, debido a una reducción del 84% en la incidencia de infecciones en el grupo de tratamiento. Este estudio apoyó la necesidad de implantar el cribado neonatal puesto que el

inicio de penicilina a los 3 meses de edad disminuye de forma significativa la morbimortalidad de causa infecciosa (28).

En el año 2000, se introdujo la vacuna conjugada antineumocócica 7-valente, un segundo hito en la prevención de infecciones; hasta la fecha, la recomendación era la vacuna polisacárida antineumocócica y la penicilina profiláctica (30). Un estudio de Tennessee con 2474 pacientes con ECF reclutados entre 1995 y 2004, comparó la incidencia de enfermedad neumocócica invasora en 2 periodos, prevacunación entre 1995 y 1999 y posvacunación entre 2001 y 2004. El año 2000 se excluyó al considerarse de transición tras la introducción de la vacuna. En menores de 2 años, se produjo un descenso de la enfermedad neumocócica invasora de 3630 a 335 casos por 100.000 personas-año, lo que suponía una reducción del 90,8% ($p < 0,001$) y en menores de 5 años, un descenso de 2044 a 134 casos por 100.000 personas-año, una reducción del 93,4% ($p < 0,001$). En mayores de 5 años, el descenso de 161 a 99 casos por 100.000 personas-año no fue significativo (26). Un segundo estudio objetivó una reducción significativa del 68% en la incidencia de enfermedad neumocócica invasora en niños ≤ 10 años ampliando la edad de indicación de la vacuna (31). En 2010, la vacuna conjugada 13-valente ha sustituido a la 7-valente en el calendario de vacunación de los niños con ECF y se recomienda vacunación con la polisacárida 23-valente a partir de los 2 años de edad (32). Otras vacunas conjugadas como la del *Haemophilus influenzae* tipo b ha demostrado también su inmunogenicidad en este tipo de pacientes (29).

4.3. El uso de hidroxurea

Con la premisa de que la HbF interfiere en la polimerización de la HbS, varios estudios observaron que aquellos pacientes con ECF y mayores niveles de HbF, tenían menor mortalidad y menor número de crisis vasooclusiva (CVO) al año, menor número de síndrome torácico agudo (STA) y menor tasa de ingresos (33–35). La inducción farmacológica de HbF con un buen perfil de seguridad ha sido por tanto un objetivo a lograr en el tratamiento de la ECF.

La HU es un citostático que actúa en la fase S del ciclo celular inhibiendo la enzima ribonucleótido reductasa, lo que promueve una eritropoyesis más inmadura con mayor expresión de los genes de γ -globina. Además de aumentar la HbF, la HU disminuye el recuento de leucocitos, reticulocitos y plaquetas, disminuyendo su interacción con el endotelio, también aumenta la producción de óxido nítrico y disminuye la adhesión del eritrocito al endotelio (17,36–39).

Su primera aplicación clínica significativa en ECF se informó en 1984, cuando Platt demostró un rápido aumento de la HbF en 2 pacientes con HbSS, sin una toxicidad medular significativa (40).

Otros estudios posteriores confirmaron estos hallazgos con mayor número de pacientes (41) y condujeron a un ensayo clínico multicéntrico (*Multicenter Study of Hydroxyurea*, MSH) doble ciego, controlado con placebo realizado en 299 adultos con HbSS y con más de 3 crisis CVO en el año previo a la aleatorización. Se inició la HU a 15 mg/Kg/día y se aumentó en 5 mg/Kg/día cada 12 semanas hasta dosis máxima tolerada o 35 mg/Kg/día. En los resultados se observó una tasa de CVO/año de 4,5 en el grupo placebo frente a 2,5 en el grupo de la HU ($p < 0,001$), lo que suponía una disminución del 44%, así como una reducción significativa en el número de STA (25 frente a 51; $p < 0,01$) y del número de transfusiones (48 frente a 73 $p < 0,001$) en el grupo de la HU. No hubo diferencia significativa en la incidencia de muerte, ictus o secuestro esplénico, pero ante los resultados previos, se paró el estudio de forma prematura tras 21 meses de seguimiento (32). Un estudio observacional de los pacientes inicialmente reclutados para el ensayo MSH detectó tras 9 años de seguimiento, una reducción del 40% de la mortalidad en aquellos pacientes con HU (42). Tras 17,5 años de seguimiento, se confirmó una menor mortalidad en aquellos pacientes con mayor tiempo de exposición a la HU, sin diferencias entre grupos en relación a tasa de infecciones, cáncer, ictus o disfunción orgánica (36). Un estudio prospectivo unicéntrico en Grecia con 330 adultos con ECF, publicó resultados similares, tras administrar HU a los 131 pacientes con mayor gravedad clínica (tiempo medio de seguimiento de 8 años en el grupo de HU y de 5 años en el otro grupo). Estos pacientes presentaron menor frecuencia de CVO ($p < 0,001$), necesidad de transfusiones ($p < 0,001$), menor tasa de ingresos ($p < 0,001$), menor número de STA ($p = 0,016$), así como menor mortalidad (9,9% frente a 24,6% respectivamente; $p = 0,001$) (43).

En Pediatría, se realizó un estudio piloto prospectivo (HUSOFT) que demostró aumento de la HbF y buena tolerancia a la HU en niños con edad media de 15 meses (44). En 2011, se publicaron los resultados del BABY-HUG, ensayo clínico ciego aleatorizado, placebo frente a HU a dosis fija (20 mg/Kg/día) durante 2 años, en lactantes con con HbSS o HbS β^0 entre 9 y 18 meses no seleccionados en función de su gravedad clínica. No se demostraron los objetivos primarios: mejoría en la función esplénica o renal, pero se observó una disminución significativa en el número de CVO, STA, dactilitis y necesidad de transfusiones, así como un menor número de leucocitos, neutrófilos y plaquetas y aumento en la Hb, el volumen corpuscular medio (VCM) y la HbF. La toxicidad fue escasa, neutropenia leve o moderada reversible, sin observarse mayor riesgo de infecciones bacterianas (45). El descenso de la mortalidad por HU en población infantil está pendiente de demostrar a nivel prospectivo; sin embargo un estudio retrospectivo unicéntrico de Brasil, ha observado mayor supervivencia (99,5% frente a 94,5%; $p = 0,01$) en los pacientes con ECF entre 3 y 18 años a los que se administró HU a dosis máxima tolerada, tras 9

años de seguimiento, pese a que el grupo de tratamiento presentaba mayor gravedad clínica (CVO recurrente, >1 STA, Hb <6 g/dL o ictus) (46).

La HU es por tanto el principal fármaco modificador de la evolución de la Drepanocitosis; en 1998 la “Food and Drug Administration” (FDA) aprobó la HU en EEUU para el tratamiento de adultos con ACF con crisis de dolor recurrentes moderadas o graves y en el 2007 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó el uso de HU en adultos y niños con CVO o STA recurrentes.

4.4. La prevención primaria y secundaria de los ictus

Los ictus o accidentes cerebrovasculares (ACV) son la principal causa de morbilidad a largo plazo en los niños con ECF, produciendo grave discapacidad motora y cognitiva, así como riesgo de muerte precoz.

Distintos factores contribuyen en su etiopatogenia como la anemia, la leucocitosis, la hipoxia y la deficiencia de óxido nítrico debido a la hemólisis crónica (6). Un estudio observacional multicéntrico en EEUU con 4082 pacientes entre 1978 y 1988 objetivó un riesgo de ACV en pacientes homocigotos (HbSS) del 11% a los 20 años, 15% a los 30 años y 24% a los 40 años; en pacientes dobles heterocigotos (HbSC) del 2%, 4% y 6% respectivamente. El 10,6% de los pacientes con ACV fallecieron, reflejando la elevada mortalidad asociada a esta complicación. El tipo más frecuente de ACV en la infancia es el isquémico mientras que el riesgo de ACV hemorrágico es mayor entre los 20 y los 29 años (47).

Son predictores para un ACV isquémico, los accidentes isquémicos transitorios (AIT) recurrentes, el antecedente de STA en las 2 semanas previas, bajo nivel de Hb, la tensión arterial sistólica (TAS) elevada y la hipoxia nocturna mientras que para el hemorrágico los factores de riesgo son la leucocitosis y los niveles bajos de Hb (47,48).

La lesión subyacente es la estenosis de una gran arteria del polígono de Willis, generalmente la arteria carótida interna (ACI) distal, la arteria cerebral media (ACM) o la cerebral anterior (ACA). Estas lesiones pueden detectarse mediante ecografía doppler transcraneal (EDTC) ya que la velocidad es inversamente proporcional al diámetro arterial y estos resultados se han correlacionado con las imágenes de angiografía en pacientes con ECF (47).

En un estudio piloto Adams R.J. realizó una EDTC a 190 pacientes asintomáticos entre 3 y 18 años durante 29 meses y detectó que 6 de los 7 ACV se habían producido en pacientes con una medición alterada del flujo TAMM (*time average mean of the maximum velocity* o media ponderada en el tiempo de las velocidades máximas) ≥ 170 cm/s (49). Una prolongación

posterior del estudio estableció el punto de corte como patológico en 200 cm/s (50). Por otro lado, varios estudios habían demostrado la utilidad del régimen transfusional en la prevención secundaria del ictus: las transfusiones crónicas cada 3-4 semanas reducen la HbS, aumentan la concentración de Hb, mejoran el flujo sanguíneo con hematíes no falciformes y suprimen la eritropoyesis falciforme endógena (47,49,51–53). Todo ello, condujo al ensayo clínico STOP: *The Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia* para la prevención primaria del ictus en 130 niños entre 2 y 16 años con HbSS o HbSβ⁰, asintomáticos, pero con medición patológica del flujo doppler en ACI o ACM (>200 cm/seg). En un brazo 63 niños recibieron transfusiones periódicas de hematíes manteniendo la HbS por debajo del 30% y se produjo 1 ictus isquémico; en el otro brazo con 67 niños, se produjeron 10 ACV isquémicos y un hematoma intracerebral. Ante estos resultados, con una reducción del 92% de riesgo de ictus en la rama de transfusiones, se realizó un cierre prematuro del ensayo clínico (54) y desde 1998 la EDTC se recomienda de forma anual en el seguimiento de los niños con ACF y HbSβ⁰, iniciando régimen transfusional en aquellos con mediciones patológicas de flujo doppler (55).

Sin embargo, la duración del tratamiento con transfusiones crónicas para la prevención primaria del ictus era desconocida. Este tratamiento implica una carga para pacientes y familiares, así como un riesgo de aloinmunización y de sobrecarga férrica. Esto motivó el ensayo STOP II que aleatorizaba los pacientes que habían normalizado la EDTC tras 30 meses en régimen transfusional, sin lesiones en la resonancia magnética (RM) cerebral ni vasculopatía. En 38 pacientes se mantuvieron las transfusiones periódicas sin reportarse eventos neurológicos, mientras que en la otra rama en la que se interrumpieron las transfusiones en 41 pacientes: 2 ellos presentaron un ictus y en 14 se alteró de nuevo el flujo doppler, por lo que el ensayo se cerró de forma prematura (56).

Con la premisa de que la HU puede disminuir la velocidad de flujo doppler transcraneal (39), se realizó un ensayo multicéntrico fase 3 de no inferioridad de HU frente a régimen transfusional como prevención primaria del ictus: *TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea* (TWITCH). De nuevo se aleatorizaron 121 niños sin ictus, sin vasculopatía y con más de 12 meses en régimen transfusional; no se encontraron diferencias significativas en las velocidades de flujo doppler entre el grupo con HU a dosis máximas toleradas y el grupo en régimen transfusional, tampoco se detectaron infartos en la RM, hubo 3 AIT en cada grupo y un paciente en la rama de transfusiones desarrolló vasculopatía. Ante la no inferioridad, el estudio se cerró de forma prematura y la HU ha surgido en 2015 como estrategia de prevención primaria del ictus en niños con EDTC alterada, con RM y Angio-RM cerebrales normales, siempre que se normalice el flujo doppler tras 1 año en régimen transfusional (57).

Sin tratamiento, el riesgo de recurrencia de ACV oscila entre el 47% y el 93% (53,58), pero de nuevo la morbilidad asociada al régimen transfusional, llevó a plantear para la prevención secundaria de ictus, el ensayo *Stroke with Transfusions changing to Hydroxyurea (SWITCH)* de no inferioridad en relación a los ACV pero exigiendo superioridad en el parámetro de extracción de hierro (Fe). Como tratamiento alternativo se inició HU a dosis máximas toleradas con flebotomías, frente al manejo estándar de pacientes con transfusiones periódicas y quelación de hierro con deferasirox. En los 66 pacientes del brazo de tratamiento estándar no se registraron ACV, frente a 7 ictus en los 67 pacientes de la rama alternativa. Este resultado se mantenía dentro de la no inferioridad, pero, tras un estudio intermedio sin diferencias en la sobrecarga de Fe, el *National Heart, Lung and Blood Institute* cerró el ensayo (59).

Tras un ACV, el límite de HbS pretransfusional es desconocido, el más estándar es de 30% (53). Desgraciadamente, el riesgo de recurrencia de ictus puede persistir pese a mantener la HbS baja, como se objetivó en un estudio multicéntrico retrospectivo durante más de 5 años, donde 31 de los 137 pacientes tuvieron un segundo ictus (22%) y 11 de ellos (35%) presentaron más de una recurrencia pese al régimen transfusional (60). Por tanto, actualmente las transfusiones periódicas se consideran un tratamiento paliativo como prevención secundaria del ictus, salvo que se disponga de un hermano HLA idéntico para un eventual trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (55).

En algunos pacientes se produce una progresión en la vasculopatía apareciendo el llamado síndrome (Sd) de Moyamoya, estenosis en las ACI combinado con la aparición de una red de revascularización anómala, responsable de una alta tasa de recurrencia de ictus isquémicos, hemorrágicos, AIT, así como un deterioro cognitivo progresivo (61). Estos pacientes pueden beneficiarse de cirugías de revascularización como la encefaloduroarteriomiosinangiosis (55).

Los infartos silentes son pequeñas lesiones isquémicas del parénquima cerebral, que no causan un déficit neurológico focal y son descubiertas de forma incidental gracias a la RM cerebral. Son el evento neurológico más prevalente en la ECF, afectando al 13% de los lactantes como se objetivó en el estudio BABY-HUG (rango de edad: 10-18 meses) (62), y en torno al 30-35% en los niños entre 5 y 15 años como ha determinado el ensayo *Silent Infarct Transfusion (SIT)* (63). Los pacientes con infarto silente tienen mayor riesgo de presentar un segundo evento neurológico: tanto ictus (5,7%) como progresión de los infartos silentes (25%) (64), así como peor rendimiento académico y menor coeficiente intelectual (CI) comparado con pacientes con Drepanocitosis sin dichas alteraciones en la RM cerebral (62,65).

4.5. Transfusiones simples, exanguinotransfusión y régimen transfusional

La transfusión de hematíes aporta 2 beneficios potenciales en el caso de pacientes con ECF, la corrección de la anemia y la disminución del porcentaje de glóbulos rojos con HbS. El objetivo último de la transfusión no es la corrección de la anemia crónica, que suele ser bien tolerada, sino la prevención o tratamiento de complicaciones ligadas a la ECF, ya sean agudas o crónicas. La HbS presenta una menor afinidad por el O₂ que la HbA porque existe una desviación a la derecha de la curva de Hb, lo que facilita la liberación de O₂ a los tejidos (66).

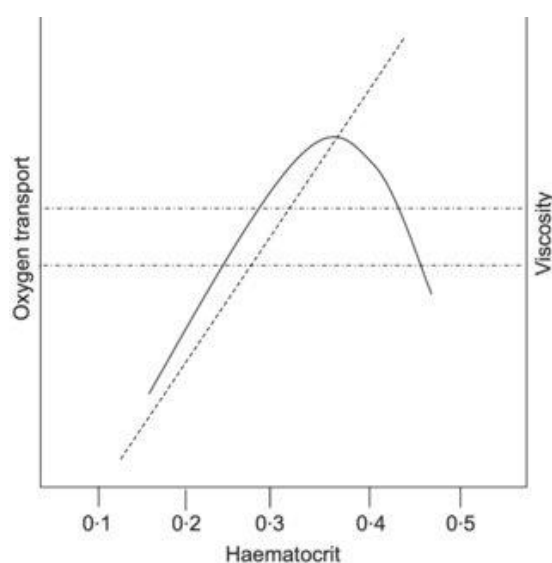


Figura 4. Gráfico representando la relación entre el hematocrito, la viscosidad sanguínea (línea intermitente) y el trasporte de O₂ a los tejidos (línea continua) en ACF. Las 2 líneas horizontales punteadas limitan la viscosidad sanguínea normal (66).

La corrección de la anemia mejora el transporte de O₂, pero su liberación a los tejidos dependerá de los cambios en la viscosidad sanguínea, como se muestra en la Figura 4. Así, cuando el hematocrito supera 35%, el aumento de viscosidad sanguínea dificulta la cesión de O₂ a los tejidos, favoreciendo la falciformación y pudiendo desencadenar vasooclusión (66,67). Por ello, ante una complicación aguda se recomienda la transfusión simple sin sobrepasar los 10 g/dL de Hb, y si no es posible reducir el porcentaje de HbS sin sobrepasar dicho límite, realizar exanguinotransfusión (Ex).

En los pacientes con ECF, la transfusión de hematíes puede realizarse con diferentes metodologías, bien mediante transfusión simple, bien mediante intercambio isovolumétrico o Ex. Dicho recambio puede ser manual, intercambiando sangre total del paciente (hematíes y plasma) en pequeñas alícuotas por hematíes de donante, o bien automática, que permite hacer

solo recambio de hematíes devolviendo el plasma al paciente, lo que se conoce como eritrocitaféresis (EAF) (68). Las ventajas de la transfusión simple son un menor coste, menor necesidad de personal y de formación. Sin embargo, de cara al uso de forma crónica produce sobrecarga férrica con la inevitable necesidad de tratamiento quelante. En la Ex, el acúmulo de Fe dependerá del tipo de intercambio, así como de los valores de Hb, HbS previas y posteriores al procedimiento. En el intercambio manual, se consigue un 40% menos de sobrecarga férrica respecto a la transfusión simple y mediante la EAF automática se puede conseguir balance férrico neutro o incluso negativo (68). En la EAF se requieren más concentrados de hematíes por procedimiento, pero no parece aumentar el riesgo de aloinmunización y permite espaciar el tiempo entre visitas (14).

En caso de complicación aguda con necesidad de disminuir la HbS de forma rápida, la Ex permite alcanzar objetivos de HbS de 20-30% sin aumento deletéreo del hematocrito y de la viscosidad sanguínea. Es preciso un acceso vascular adecuado que permita el intercambio, en el caso de EAF, generalmente son necesarios 2 accesos (uno de entrada a la máquina y otro de retorno al paciente, salvo que se disponga del programa automático de unipunción). Mientras la Ex manual es lenta y laboriosa, la principal ventaja de la EAF automática es la rapidez, pudiendo realizar el procedimiento en 120 minutos, si bien, se requiere de la máquina de EAF y de personal experto entrenado (66,68). Actualmente la EAF es el procedimiento recomendado para el programa transfusional crónico en las guías NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) de 2016 (69).

Las indicaciones para la transfusión simple o la Ex en el paciente con ECF se recogen en la Tabla 2. Previo a cada transfusión, se tendrá en consideración:

- La indicación.
- La Hb inicial y el porcentaje de HbS en el paciente.
- La historia transfusional del paciente.
- El acceso venoso disponible.
- Los recursos disponibles en cada centro.

Tabla 2. Indicaciones de transfusión simple (TS) o exanguinotransfusión (Ex). CVO: crisis vasooclusiva, HU: hidroxiurea. (14,66,67).

Indicaciones	Transfusión simple (TS) o exanguinotransfusión (Ex)
Tratamiento de complicaciones agudas	
Anemia aguda (<2 g/dl de Hb respecto a la basal) sintomática por crisis aplásica, secuestro esplénico o hepático agudo.	TS En el caso de reacción hemolítica postransfusional retardada, se recomienda precaución, podría tratarse de un Sd hiperhemolítico y en estos casos, la transfusión está contraindicada.
CVO si se exacerba la hemólisis (Hb<6 g/dl o baja más de 2g/dl con respecto a su basal) o si se añaden otras complicaciones.	TS
STA moderado o grave	TS o Ex En el moderado cuando exista anemización >1gdL, Hb<9 g/dL y SatO2 <92% con O2 ambiental. En el grave, preferible la Ex si hay empeoramiento respiratorio, SatO2 <90% a pesar de O2 o tras TS; también si el paciente tiene Hb>9 g/dL.
Infarto cerebral isquémico	Ex Si no se puede realizar Ex de inmediato, se recomienda realizar cuanto antes TS seguida de Ex.
Infarto cerebral hemorrágico	TS o Ex
Colestasis intrahepática aguda	Ex Preferible Ex si poca anemia o sobrecarga férrica. En casos graves hacer Ex manual con CH reconstituido con plasma fresco congelado para disminuir de forma concomitante la bilirrubina que contribuye a la insuficiencia hepática.
Fallo multiorgánico agudo	Empezar con TS si Hb<7g/dl y seguir con Ex. Preferible Ex si poca anemia o sobrecarga férrica.
Oclusión de arteria retiniana	Ex
Embarazo con complicaciones agudas (obstétricas o por enfermedad falciforme)	Ex Preferible Ex si poca anemia o sobrecarga férrica.
Priapismo fulminante	TS o Ex Empezar con TS si Hb<7g/dl, y no se ha resuelto con aspiración cavernosa. Ex indicada previo a shunt quirúrgico.

Indicaciones	Transfusión simple (TS) o exanguinotransfusión (Ex)
Indicación electiva de forma puntual	
Preparación a procedimiento quirúrgico que precise anestesia general (HbSS o HbSβ ⁰)	TS si Hb<9 g/dL o Ex si Hb>9 g/dL Preferible Ex como preparación a cirugía ocular y algunas intervenciones de cirugía mayor (cardíaca, neurocirugía).
Preparación a procedimiento quirúrgico que precise anestesia general (HbSC u otros genotipos)	TS si Hb<9 g/dL o Ex si Hb>9 g/dL Valorar, sobre todo en cirugía de alto riesgo. Preferible Ex como preparación a cirugía ocular y algunas intervenciones de cirugía mayor (cardíaca, neurocirugía).
Previo a la administración de contraste (angiografía cerebral, no necesario en angioTC ni Angio-RM).	Ex
Indicación electiva de forma prolongada o crónica	
ACVA isquémico tanto primaria como secundaria	TS o Ex En la prevención primaria, al menos durante 1 año antes de considerar HU.
STA recurrente	TS o Ex Cuando no haya mejorado con HU o esté contraindicada.
Dolor crónico o CVO recurrentes	TS o Ex Cuando afectan significativamente a la calidad de vida y no hay mejoría tras HU.
Secuestro esplénico recurrente	TS o Ex Solo en <2-3 años para retrasar la edad de esplenectomía que es el tratamiento definitivo.
Enfermedad cardiopulmonar avanzada (ICC, HTP, síndrome pulmonar falciforme)	TS o Ex Papel probable o posible, aunque no hay clara evidencia.
Insuficiencia renal progresiva	TS o Ex Papel probable o posible, aunque no hay clara evidencia.
Embarazo de alto riesgo	TS o Ex Papel probable o posible, aunque no hay clara evidencia. Parece disminuir las complicaciones en pacientes SC.
Indicación controvertida	
Úlcera maleolar	TS o Ex Considerar ensayo terapéutico si fracaso del resto de tratamientos.
Embarazo no complicado	TS Si Hb<7 g/dL o <2 g/dL por debajo de la Hb basal.
Necrosis avascular no tratada quirúrgicamente	Ex
No indicación de transfusión	
CVO no complicada	
Anemia asintomática	
Insuficiencia renal aguda que no se acompañe de fallo multiorgánico	

Las complicaciones relacionadas con la transfusión de hematíes son:

- Aloinmunización y reacciones transfusionales.
- Sobrecarga de Fe.
- Riesgo infeccioso por transmisión de VHB, VHC y VIH.

La aloinmunización eritrocitaria es el desarrollo de anticuerpos (Ac) frente a antígenos eritrocitarios carentes en el propio individuo, que pueden aparecer de forma natural (frente al sistema ABO) o desarrollarse tras una transfusión o en el embarazo (Tabla 3). Es uno de los principales problemas derivados de las transfusiones en los pacientes con ECF, cuya incidencia oscila entre el 20% y el 50% (70,71). El origen es multifactorial, directamente relacionado con la frecuente necesidad de transfusión de hematíes a lo largo de la vida del paciente falciforme (72). Puede existir una predisposición genética, puesto que algunos pacientes presentan de forma precoz aloanticuerpos (AloAc) mientras que otros no los desarrollarán nunca (72). También debido al estado proinflamatorio de la propia enfermedad existe mayor riesgo de aloinmunización tras una transfusión en situación aguda grave (principalmente por STA o CVO) que tras una transfusión programada (73). Otro factor favorecedor de la aloinmunización, es la discordancia entre los fenotipos eritrocitarios de pacientes y donantes, ya que existe mayor prevalencia de polimorfismos en los sistemas C, E, Fy, Jk, y S dentro de los donantes originarios de Europa que en los receptores con ascendencia africana (72). Estos últimos tienen además elevada variación génica en el locus RH, pudiendo existir antígenos RH parciales, que carecen de epítomos inmunógenos presentes en el antígeno normal (72). Por ello, los pacientes forman AloAc: Anti-D, Anti-C, Anti-E a pesar de expresar estos antígenos en sus propios glóbulos rojos. Estos AloAc pueden ser significativos y se deben tener en cuenta para futuras transfusiones. Proporcionar hematíes compatibles supone un desafío para los servicios de transfusión y algunos de ellos proyectan el genotipado de las variantes RhD y RhCE para los pacientes con hemoglobinopatías (68). La prevención frente a la aloinmunización de los pacientes, pasa por hacer un fenotipo eritrocitario extendido incluyendo además del ABO-RhD habitual, el RhC (C, c), RhE (E, e) y Kell (K, k) e idealmente ampliar con los sistema Duffy (Fy^a, Fy^b), Kidd (JK^a, JK^b) y MNS (M, N, S, s) (66,68).

La consecuencia más grave de la aloinmunización es la reacción hemolítica transfusional tardía (RHTT) que puede llegar a suponer un riesgo vital si se asocia a hiperhemólisis, cuadro conocido como Sd hiperhemolítico (71). La RHTT ocurre típicamente entre los días 5 y 15 tras la transfusión y cursa con fiebre, escalofríos, ictericia y astenia. Clásicamente en la RHTT el estudio serológico muestra un nuevo AloAC que no fue detectado en las pruebas serológicas

pretransfusionales, presumiblemente debido a una exposición antigénica remota con disminución del títulos de AloAc, seguidos de una nueva estimulación inmune tras la transfusión actual (71). Está descrita la RHTT con estudio inmunohematológico negativo cuya fisiopatología persiste incierta. En los pacientes con ECF, estas crisis pueden ser especialmente graves con caída de la Hb por debajo del nivel pretransfusional, reticulocitopenia, hemoglobinuria, intensa hemólisis intravascular (de los hematíes autólogos y del donante, con disminución de la HbA transfundida) y dolor simulando una CVO, lo que en ocasiones dificulta el diagnóstico y conlleva a una nueva transfusión con empeoramiento de la clínica y riesgo vital. Esta complicación conocida como Sd hiperhemolítico está asociada a una mortalidad que puede alcanzar el 10% (66).

Tabla 3. Principales antígenos y anticuerpos de los eritrocitos (74).

Hematíes	Antígenos Principales	Tipo de Anticuerpos	Significado clínico	
			Transfusión	Embarazo
Sistema ABO	A, B	Ac naturales IgM, IgG Anti-A, Anti-B	Importante +++	<i>Si Ac IgG +</i>
Sistema RH	D, C, E, c, e	Inmunes IgG Anti-D	++	++
Otros sistemas: Kell, Duffy, Kidd	K/k/Kp ^a /Kp ^b Fya/Fyb Jka/Jkb	IgG	++ ++ ++	+ + +
M,N,S,s P. I/I	M, N, S, s P, p, Pk	IgM	+ +	- -

Otra de las complicaciones asociadas al régimen transfusional es la sobrecarga de Fe, que debe ser monitorizada mediante la ferritina sérica, así como RM hepática y cardiaca anual (68). En los pacientes falciformes se produce en menor proporción que en aquellos con β -Talasemia mayor, debido a la pérdida urinaria de hierro que puede alcanzar los 5,5 mg al día, presumiblemente debido a la hemólisis intravascular (75). Aproximadamente 15 ml/Kg de concentrado de hematíes suponen 7,5 mg/Kg de Fe (76). Es preciso iniciar tratamiento quelante cuando se hayan superado los 120 ml/Kg de concentrado de hematíes, la ferritina basal confirmada 2 veces supere los 1000 ng/mL o bien la RM hepática cuantifique el Fe >3 mg/g de peso seco (14). Sin embargo, se debe considerar que el estado inflamatorio de la ECF puede elevar la ferritina o por el contrario, el déficit de vitamina C (frecuente en sobrecarga de Fe por su rápida oxidación) disminuir falsamente los niveles (14). Como tratamiento de primera línea en menores de dos años, se recomienda la deferoxamina de administración intravenosa (iv) y en los mayores, el deferasirox que es por vía oral (14).

Por último, si bien el riesgo infeccioso secundario a transfusiones ha disminuido en los últimos años, se debe realizar estudio serológico previo al uso de hemoderivados y asegurar correcta inmunización frente a la hepatitis B en todos los pacientes. Aquellos que reciban transfusiones precisan serología anual frente a VIH, VHC y VHB (68).

4.6. El trasplante de progenitores hematopoyéticos

A la espera de resultados en terapia génica, el TPH es actualmente la única opción curativa en la ECF. Sin embargo su acceso persiste limitado debido a barreras socioculturales y a que solo un 10-20% de los enfermos disponen de hermano HLA idéntico (4). Pacientes y médicos debaten las controversias que suponen la morbilidad de una enfermedad crónica con mortalidad precoz frente a la opción curativa del TPH con complicaciones relacionadas, incluido el riesgo de muerte. El objetivo del TPH es conseguir detener el daño orgánico crónico producido por la enfermedad, mediante la eritropoyesis (completa o parcial) derivada de un donante sano, con la mínima toxicidad posible secundaria al procedimiento. Las indicaciones absolutas actuales del TPH son: STA, CVO o priapismo recurrentes, ACV de más de 24 horas de evolución o disfunción neuropsicológica con RM cerebral alterada, enfermedad pulmonar falciforme grado I-II, nefropatía falciforme con filtrado glomerular entre 30-50% del valor normal, retinopatía proliferativa bilateral con disfunción visual, osteonecrosis de múltiples articulaciones y aloinmunización (17,77).

El primer caso de TPH con éxito se realizó en 1984 en EEUU en una paciente con Drepanocitosis que desarrolló una leucemia mieloide aguda y disponía de un hermano rasgo falciforme, HLA idéntico (78). Estudios multicéntricos posteriores desde finales de los 80 hasta finales de los 90 obtuvieron buenos resultados con una supervivencia global (SG) del 93-94% y supervivencia libre de eventos (SLE) de 82-86%. La mortalidad relacionada con el TPH fue entre 2% y 8%, siendo las principales complicaciones el fallo de injerto (7-13%), la enfermedad injerto contra receptor (EICR) (10-20%) y las complicaciones neurológicas (77,79-82). Entre las causas del fallo de injerto en el TPH por ECF, destacan la presencia de una médula ósea (MO) hiperregenerativa, la aloinmunización previa por múltiples transfusiones, la incompatibilidad de grupo, una baja celularidad (CD34+) infundida y las infecciones víricas (77). En la serie francesa a partir de 1992, se aumentó la inmunosupresión mediante timoglobulina (ATG) de conejo, disminuyendo la tasa de fallo de injerto de un 22,6% a un 3% ($p=0,002$) y desde entonces se incluye un fármaco antilinfocitario en el régimen de acondicionamiento para la ECF (82). Las complicaciones neurológicas durante el TPH causan importante morbilidad, siendo las convulsiones una de las más frecuentes. Su incidencia tanto en la serie francesa como en la americana fue de 24% y 28%

respectivamente, apareciendo principalmente en los primeros días tras el TPH en relación a la hipertensión arterial (HTA) y a medicaciones como los corticoides (82,83). Los ACV eran en algunas series, la segunda causa de muerte por detrás de la EICR aguda (77). Los mejores resultados del TPH se obtuvieron en los pacientes trasplantados en fases precoces de la enfermedad como se demostró en la serie belga, donde la SG y SLE de los pacientes asintomáticos fue superior a la de aquellos trasplantados con formas graves (100% frente a 88% y 93% frente a 76% respectivamente) (81).

Debido al daño orgánico producido por la ECF y a la toxicidad del acondicionamiento mieloablativo, se limitaba el TPH a la edad pediátrica. Sin embargo, en los últimos años con la intención de extender el TPH a adultos, se han desarrollado acondicionamientos de intensidad reducida con buenos resultados (84). El quimerismo mixto puede ser una opción en las patologías hematológicas no malignas; su principal riesgo es el desarrollo de reconstitución autóloga en el primer año, pero si el quimerismo permanece estable, permite evitar el desarrollo de clínica relacionada con la enfermedad y mejorar los parámetros de hemólisis (84,85).

A raíz de los resultados obtenidos en los estudios multicéntricos, nuevas estrategias han surgido para disminuir la mortalidad relacionada con el trasplante, el fallo de injerto y la toxicidad ocasionada. Un estudio realizado en Bélgica, obtuvo una mejoría significativa de la SLE (ningún caso de fallo de injerto o reconstitución autóloga) en el grupo que recibió HU en los meses previos al TPH, frente al grupo que recibió el acondicionamiento estándar con busulfán, ciclofosfamida y ATG, sin HU (97,4% frente a 66,7%; $p=0,006$) (86). En base a estudios en adultos que reciben acondicionamientos de toxicidad reducida y a un estudio en niños con talasemia mayor se ha empleado en 15 pacientes pediátricos con ECF, un acondicionamiento con treosulfán, fludarabina y tiotepa con una SG del 100%, SLE del 93% (87,88). El treosulfán tiene una estructura análoga al busulfán, con gran actividad mieloablativa pero con menor toxicidad extramedular y una farmacocinética más lineal alentando al cambio de acondicionamiento en estos pacientes (88).

Recientemente se ha publicado un estudio que recoge 1000 pacientes con TPH de hermano HLA idéntico realizado entre 1986 y 2013, registrados en la *Eurocord*, la *European Society for Blood and Marrow Transplant* y el *Centre for International Blood and Marrow Transplant Research*. Se incluyen tanto pacientes pediátricos ($n=846$) como adultos ($n=154$), con acondicionamiento mieloablativo (90% de niños y 73,4% de adultos) y de intensidad reducida (10% de niños y 26% de adultos). Los resultados globalmente son mejores que en las primeras series, con una SG del 92,9% y SLE del 91,4% (3% de fallo de injerto). La fuente de progenitores es un factor pronóstico, con peor SG en el TPH de sangre periférica (SP) frente al de MO o cordón ($p=0,019$). La edad se

mantiene como otro importante factor pronóstico: en menores de 16 años la SG es del 95% frente al 81% en mayores de 16; así, por cada año de edad, se aumenta un 9% el riesgo de fallo de tratamiento (por fallecimiento o fallo de injerto). La incidencia de EICR aguda (grado II-IV) es del 14,8% y aumentando con la edad, por cada año el riesgo se incrementa un 4%. La incidencia de EICR crónica también se eleva de forma significativa ($p=0,015$) de 13,3% a 19,6% en menores y mayores de 16 años respectivamente (89). Tras estos resultados, se inclina el debate de ampliar las indicaciones del TPH de hermano HLA idéntico a hacerlo incluso de forma precoz en pacientes asintomáticos, puesto que la potencial gravedad futura puede ser una indicación (88).

Los intentos de hacer disponible el TPH a más pacientes con búsqueda de donante no emparentado, no han sido exitosos hasta la fecha (90,91). En un ensayo clínico multicéntrico de EEUU se realizó TPH de cordón no emparentado en 8 pacientes, con fallo de injerto en 5 de los 8 y con 1 paciente fallecido por EICR crónico. Se interrumpió el estudio tras obtener una SLE de tan solo 37,5% (91). La rama del ensayo clínico con progenitores de MO de donante no emparentado en 30 pacientes entre 4 y 19 años, empleando alemtuzumab, melfalán y fludarabina como acondicionamiento y profilaxis de la EICR con inhibidor de calcineurina, metotrexato y metilprednisolona, obtuvo una SG a los 2 años de 79%, SLE de 69% con 10% de fallo de injerto (2 pacientes fallo primario y 1 paciente fallo secundario), 28% de EICR aguda, 62% de EICR crónica (38% considerada extensa), 7 fallecidos por EICR y 1 fallecido durante un segundo TPH (90). Tras dichos resultados, no se consideró un procedimiento suficientemente seguro y en la actualidad, se desaconseja el TPH de donante no emparentado de forma rutinaria, salvo bajo ensayo clínico (92).

El TPH haploidéntico ofrecería opción de cura a la mayoría de pacientes con una media de 2,7 donantes posibles por paciente y actualmente, permanece en desarrollo (93). Dos metodologías para la depleción de linfocitos T son posibles, *in vivo* con la administración de ciclofosfamida postinfusión o bien con la manipulación *ex vivo* de SP (depleción CD3/CD19 o TCR $\alpha\beta$ /CD19), detallados a continuación:

- Un estudio prospectivo con 14 pacientes entre 15 y 46 años, empleando acondicionamiento de intensidad reducida con fludarabina, ciclofosfamida, irradiación corporal total (ICT) y ATG, profilaxis de la EICR con ciclofosfamida postinfusión, tacrólimus o sirólimus y micofenolato de mofetilo (MMF), obtuvo 0% de mortalidad, sin EICR aguda ni crónica tras un seguimiento de 711 días, sin embargo con un elevado fallo de injerto (43%), una SLE de 57%, quimerismo mixto en 6/14 pacientes y completo solo en 2/14 (94). Recientemente se ha publicado el resultado de un ensayo clínico multicéntrico fase II para TPH haploidéntico de MO, utilizando como

acondicionamiento ATG, fludarabina, ciclofosfamida e ICT de 200 cGy y empleando como profilaxis frente a la EICR ciclofosfamida en el día +3 y +4, MMF desde el +5 hasta el +35 y sirólimus (objetivo de niveles de 5 a 15 ng/mL) durante 1 año. La edad media de los pacientes fue de 20,9 años (rango 7 – 51 años) con un tiempo de seguimiento de 13,3 meses. Se produjo fallo primario de injerto en 2 de los 3 primeros pacientes y se decidió como enmienda añadir tiotepa en el día -7. De los siguientes 15 pacientes (incluidos los 2 pacientes con fallo de injerto en los que se hizo un segundo TPH) se consiguió prendimiento estable en 14 de ellos, con una SG del 100%, 2 pacientes desarrollan EICR aguda grado III-IV (uno de ellos ya libre de inmunosupresión) y 1 paciente EICR crónica (libre de inmunosupresión en el cierre del estudio) (95).

- Un estudio multicéntrico en Alemania, ha publicado el resultado de 20 pacientes en los que se realiza TPH haploidéntico con depleción CD3/CD19 o TCR $\alpha\beta$ /CD19. El acondicionamiento empleado fue ATG (Grafalon®), tiotepa, treosulfán y fludarabine, y como profilaxis de EICR se utilizó inicialmente MMF con ciclosporina, cambiando posteriormente a MMF con tacrólimus por la toxicidad neurológica secundaria a Sd de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES). Ningún paciente desarrolló EICR aguda grado III-IV, sin embargo, un 20% desarrollaron EICR crónica. La SG fue del 90% (2 pacientes fallecieron por neumonitis secundaria a CMV y Sd de activación macrofágica) y un paciente precisó terapia renal sustitutiva por una nefritis por BK (93).

El número de pacientes con ambas plataformas de acondicionamiento haploidéntico es limitado y por tanto son precisos más estudios para establecer la mejor opción fuera de ensayo clínico.

Tras el TPH, en los pacientes con injerto estable desaparecen las manifestaciones de la ECF normalizándose los parámetros de hemólisis en SP (79). La evolución neurológica postrasplante es variable, pero un metaanálisis que recoge las cohortes más importantes, muestra una estabilización de las alteraciones neurológicas en un 71% de los pacientes y mejoría en el 13% (96).

El TPH mieloablatoivo produce elevado riesgo de alteraciones en la fertilidad: en la mujer por fallo ovárico (7/10 y 8/14 en los estudios), precisando terapia sustitutiva para el desarrollo puberal. En el varón, se observa un correcto desarrollo puberal pero con un menor tamaño testicular (97,98). Esta toxicidad asociada al TPH, principalmente en la mujer, ha llevado a valorar medidas para preservación de la fertilidad:

- En el varón pospúber se recomienda la criopreservación de semen. La preservación de tejido testicular en el prepúber está en estudio.

- En la mujer, la preservación de ovocitos maduros solo es posible en mujeres pospúberes y conlleva un elevado riesgo por la estimulación hormonal, tanto por trombosis (anticoagulación profiláctica) como por CVO (debido al efecto estrogénico). La preservación de tejido ovárico ya es una realidad y se han conseguido embarazos espontáneos de mujeres con ECF y fallo ovárico secundario al TPH, tras el autotrasplante de su tejido ovárico criopreservado (99,100).

Quizás sea la calidad de vida uno de los indicadores más importantes a tener en cuenta para la decisión del TPH. En una encuesta a 17 pacientes trasplantados, se demostró una mejora significativa de la calidad de vida, global y en todas las esferas: física, emocional, social y psicosocial tras el procedimiento (101).

4.7. La terapia génica

La terapia génica surge como una nueva opción de cura para la ECF, sobre todo para aquellos pacientes que carecen de donante HLA idéntico. Distintas estrategias permanecen en desarrollo como reactivar la expresión endógena del gen de γ -globina, modificar el transcrito del alelo β^S o reparación del gen de β -globina (102).

Una de las más avanzadas es la transferencia de un gen: en el procedimiento se extraen las células madres hematopoyéticas y se incuban *ex vivo* con lentivirus, que como vectores infectan y transfieren un gen de β -globina modificado respecto al nativo a nivel del bolsillo “acceptor” ($\beta^{A(T87Q)}$ -globina), para impedir la polimerización de la HbS (102). La HbA^(T87Q) formada tras la transcripción del gen presenta ventajas: por un lado tiene la misma afinidad por el O₂ que la HbA normal, a diferencia de la HbF que cede peor el O₂ a los tejidos por su mayor afinidad (8). Por otro lado, la HbA^(T87Q) se puede cuantificar y diferenciar mediante HPLC de la HbA, HbF y HbS (8). Recientemente se han publicado los resultados esperanzados del primer paciente tratado bajo ensayo clínico (103). Se trata de un varón de 13 años con HbSS, en régimen transfusional por presentar numerosas complicaciones pese a tratamiento con HU. En octubre de 2014, tras acondicionamiento mieloablativo con busulfán, se infundieron las células autólogas modificadas (LentiGlobin BB305), manteniéndose el régimen transfusional hasta obtener un porcentaje de HbA^{T87Q} por encima de 25-30%. Tras 15 meses de seguimiento, mantiene cifras de Hb entre 10,6 y 12 g/dL, con HbA^{T87Q} entre 46 y 49%, asintomático y sin manifestaciones en relación con la ECF. No se describieron efectos adversos relacionados con la infusión, solo los esperables tras el busulfán (103). Estos resultados, así como los otros enfoques de terapia génica actualmente en fase preclínica, suponen una esperanza en el tratamiento de la ECF (102).

5. Estudios de cohortes

Los estudios de cohorte en niños con ECF facilitan el consejo a la familia, la creación de guías o intervenciones de salud y proporcionan la base para futuras investigaciones. El mejor método para medir la supervivencia global es el seguimiento de una cohorte; debido a que la ECF puede causar el fallecimiento de forma precoz, los estudios deben incluir los sujetos identificados al nacimiento o en los primeros meses de vida. Estos criterios se cumplen en las cohortes de Jamaica y del grupo cooperativo de EEUU “The Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD)” que arrojaron los primeros datos de morbimortalidad en la ECF (21,104).

5.1. Cohorte de Jamaica

En 1973 se realizó estudio de EEF capilar en la sangre de cordón de los niños nacidos en el *Victoria Jubilee Hospital*, principal maternidad de Jamaica, reclutando durante 3 años 109 pacientes con ACF (HbSS) y 67 con HbSC, en los que se hizo un seguimiento prospectivo y se comparó con 230 controles sanos (21). Hasta 1978 hubo 18 fallecimientos en el grupo de pacientes SS, 4 en los SC y 3 en los controles. En los primeros 6 meses de vida, la mortalidad fue similar en los 3 grupos, sin embargo, entre los 6 meses y el año, existió un aumento significativo en el grupo con HbSS ($p < 0,01$) produciéndose en ese periodo la mitad de los fallecimientos (9/18). En el grupo con HbSC, la mortalidad fue mayor que en el grupo control ($p < 0,05$) (Figura 5). La principal causa de muerte fue el secuestro esplénico (11/18) seguido de la infección, aislándose *Streptococcus pneumoniae* en 6 de los 11 pacientes con microbiología disponible que, en 4 de los casos, coexistía con secuestro esplénico. Esta cohorte aportó información sobre el curso natural de la enfermedad, así como la diferente evolución entre fenotipos.

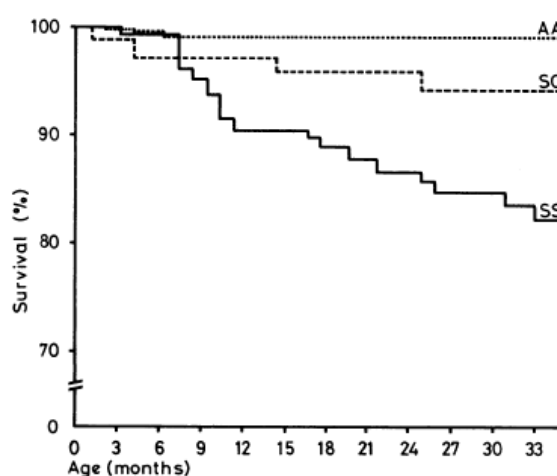


Figura 5. Supervivencia en la cohorte de Jamaica de pacientes con Hb AA, HbSC y HbSS (21).

Los resultados extraídos de este estudio conllevaron cambios en el manejo de los pacientes de la cohorte, iniciándose el uso de penicilina profiláctica así con una mejor educación a las familias para la detección de esplenomegalia, una actuación médica más intensiva en el caso de secuestro esplénico confirmado, con esplenectomía profiláctica tras 2 episodios de secuestro. De esta forma, se publicó el aumento de supervivencia tras continuar el reclutamiento de RN hasta diciembre de 1981 y prolongándose el seguimiento hasta los 15 años de edad de los pacientes. Se realizó el análisis de datos dividiendo a la población en 3 periodos: nacidos desde el 25/06/73 hasta el 27/12/75 (30 meses), desde el 28/12/75 hasta el 02/01/79 (36 meses) y desde el 03/01/79 hasta el 28/12/1981 (36 meses) (Figura 6). En el periodo total de estudio, se detectaron 315 RN con ACF de los cuales 307 fueron reclutados e iniciaron seguimiento. Hasta los 15 años de edad, hubo 61 fallecidos, casi la mitad en el primer periodo (28 en el primer grupo frente a 17 en el segundo y 16 en el último), con una disminución significativa de los fallecidos por secuestro y sepsis neumocócica en los grupos 2 y 3 respecto al primero ($p=0,02$) (25).

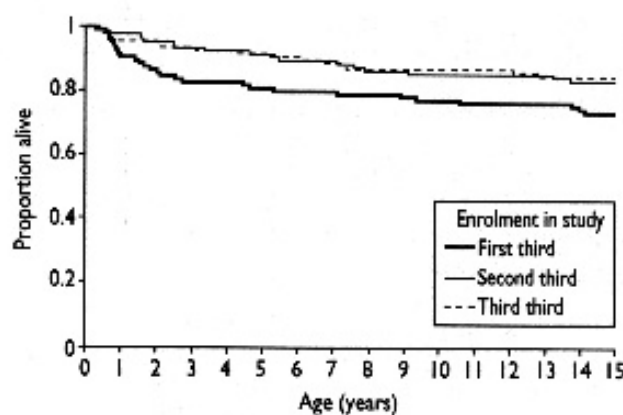


Figura 6. Supervivencia de los pacientes en la cohorte de Jamaica en función del periodo al nacimiento (25).

5.2. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD)

En 1967, la supervivencia media de pacientes con ECF en EEUU era de 20 años (20). En octubre de 1978, se inició *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD), un estudio multicéntrico, longitudinal con reclutamiento de pacientes afectados de ECF menores de 6 meses en el momento de la primera consulta en uno de los centros participantes (104). De forma prospectiva, se recogieron durante 10 años hasta octubre de 1988 los principales eventos (CVO, dactilitis, osteomielitis, ACV, STA, meningitis, secuestro esplénico, anemización aguda relacionada con la ECF) de 694 pacientes (427 con HbSS, 221 con HbSC, 32 con HbS β 0⁺, 14 con HbS β 0⁰). No se utilizó un protocolo específico de tratamiento ni guías de transfusión. Sin embargo, a partir de 1986, el uso de penicilina profiláctica fue generalizado. La vacuna antineumocócica polivalente se

administró, en algunos centros a partir de los 2 años, en otros con una dosis a los 6 meses y una segunda dosis a partir de los 2 años. La vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo B estuvo disponible en 1985, recomendándose su uso a los 18 meses. Otras vacunas conjugadas no estuvieron disponibles durante el periodo de estudio. La incidencia de eventos se presenta como número de casos por cada 100 personas-año. En los varones hubo mayor incidencia de STA (29,1 frente a 20,1; $p=0,0001$) y en las mujeres de CVO (35,7 frente a 28,9; $p=0,0122$), sin diferencias entre ambos sexos en el resto de eventos. Las CVO y los STA fueron los eventos más frecuentes en la primera década de vida de los pacientes con ECF (tanto aquellos con HbSS, como con HbSC o HbS β -talasemia). En los pacientes con HbSS la incidencia de CVO y STA fue de 32,4 y 25,4 por 100 personas-año respectivamente, el tiempo hasta la aparición del primer evento fue menor que en los SC ($p<0,01$) (Figura 7) y la tasa de recurrencia de STA y bacteriemia mayor ($p<0,01$ y $p<0,001$ respectivamente). La dactilitis fue infrecuente en los pacientes con HbSC, mientras que un cuarto de los pacientes con HbSS precisaron atención médica por este evento, con una media de edad de 2,5 años. En los pacientes con ACF la presencia de α -talasemia aumentó de forma significativa la incidencia de CVO (27,6 frente a 43,3; $p<0,0001$) y disminuyó la de STA (26,96 frente a 20,08; $p=0,012$) y anemia por causa distinta a secuestro esplénico (4,3 frente a 2,07; $p=0,0324$). Se produjeron 13 ACV, solo en la población de pacientes con HbSS con una mayor incidencia entre los 6 y 7 años. En relación con la mortalidad, 20 de 694 pacientes fallecieron, todos ellos con HbSS, con una incidencia de 1,1 por 100 personas-año (en pacientes con ACF), siendo la tasa de mortalidad mayor entre los 6 meses y los 3 años de edad (Figura 8). La infección fue causa de muerte en 11/20 pacientes (9 por *Streptococcus pneumoniae* y 2 por *Haemophilus influenzae*), el secuestro esplénico fue causa en 2/20, el ACV en 1/20 y no se determinó la causa en 6 pacientes. En este estudio ya se observa una menor mortalidad que en la primera cohorte de Jamaica, en parte debido a mejoras en el manejo como el tratamiento de los pacientes en centros especializados, la educación de los padres para la detección de complicaciones graves y el manejo médico intensivo con una pronta administración de antibióticos y/o transfusión de hematíes en caso necesario (104).

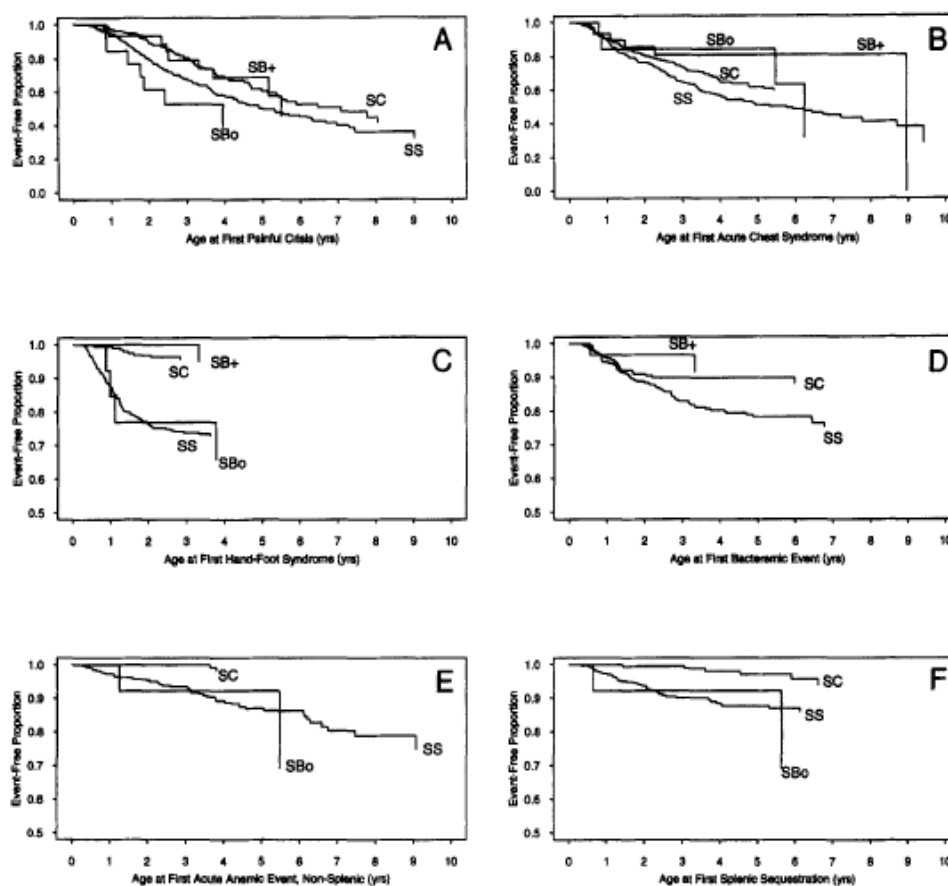


Figura 7. Edad en la primera manifestación clínica en pacientes con ACF en la cohorte de CSSCD desde el nacimiento hasta los 10 años. A: CVO. B: STA. C: dactilitis. D: bacteriemia. E: anemia aguda, excluyendo sequestro esplénico. F: sequestro esplénico (104).

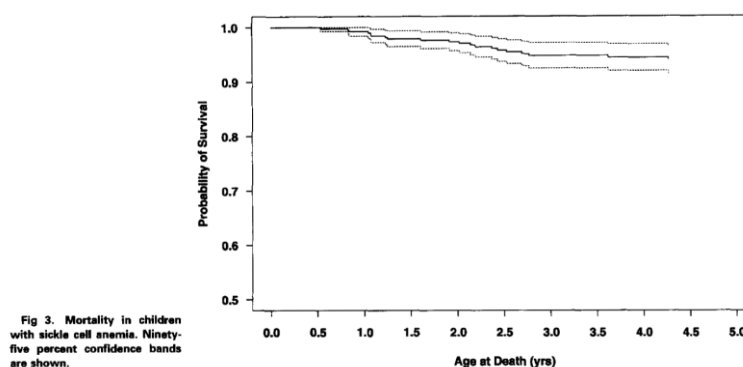


Figura 8. Mortalidad en niños con ACF en la cohorte CSSCD (1/10/1979-1/10/1988). Las líneas discontinuas muestran el intervalo de confianza 95% (104).

3.3. Cohorte de Dallas

Con posterioridad se estableció la Cohorte de Dallas, que incluyó a todos los pacientes con ECF (HbSS, HbSC, HbS β^0 o HbS β^+) nacidos en Tejas a partir del 1 de noviembre de 1983 y diagnosticados en el programa de cribado neonatal (105). A diferencia del estudio del grupo

cooperativo (CSSCD), el cuidado de los pacientes con ECF estuvo coordinado por un único centro de referencia en esta patología: el *Children's Medical Center Dallas* que valoró lo antes posible a todos los pacientes y mantuvo en los homocigotos y pacientes con HbS β^0 un seguimiento trimestral hasta los 3 años, cada 4-6 meses hasta los 5 años y cada 6-12 meses posteriormente. El resto de pacientes, con HbSC y HbS β^+ , se valoraron cada 4-6 meses hasta los 5 años y cada 6-12 meses posteriormente. El seguimiento en todos ellos se continuó hasta los 18 años, momento en el que se hizo la transición a adultos. Desde el inicio, se empleó penicilina profiláctica en todos los pacientes con HbSS y HbS β^0 y se discontinuó a los 5 años de edad salvo en pacientes con antecedente de sepsis por *Streptococcus pneumoniae*, esplenectomía quirúrgica o preferencia parental, facilitando el uso penicilina 500 mg cada 8 horas vía oral en caso de febrícula (37,8-37,4°C) y con instrucciones de acudir a Urgencias en caso de fiebre $\geq 38,5^\circ\text{C}$. Se administró a todos los pacientes la vacuna polisacárida 23-valente frente al *Streptococcus pneumoniae* a los 2 y 5 años de edad y se amplió con la vacuna conjugada 7-valente a todos cuando estuvo disponible en el año 2000. Desde 1988, se vacunó igualmente a todos los pacientes con la vacuna conjugada frente a *Haemophilus influenzae*. Se empleó el régimen transfusional como prevención secundaria de ictus y en aquellos pacientes con alta tasa de complicaciones (CVO o STA frecuentes). El uso de HU se inició en agosto de 1992.

Hasta el 1 de agosto del 2002, se incluyeron 711 pacientes con ECF, 431 homocigotos (60%), 17 con HbS β^0 (2,3%), 215 con HbSC (30%) y 48 con HbS β^+ (6,7%). La edad media en su primera consulta fue de 4,2 meses (rango de 0,8 a 173,8 meses). La media de seguimiento de la cohorte fue de 7,4 años (rango de 0,1 a 18,9 años). Se produjeron 25 fallecimientos: 15 en relación con la ECF todos ellos en pacientes homocigotos. Hubo 4 fallecidos por sepsis neumocócica todos ellos previa disponibilidad de la vacuna conjugada: 2 pacientes menores de 5 años recibían profilaxis con penicilina con buen cumplimiento y 2 pacientes mayores de 5 años la habían suspendido. Se produjo un fallecimiento por sepsis por *Haemophilus influenzae* también previo al inicio de vacunación. La segunda causa de muerte fue el STA (n=3), seguido del fallo multiorgánico (n=2), causa multifactorial (n=2) y otros motivos fueron el infarto de miocardio, hemólisis inducida por ceftriaxona e ictus recurrentes. Hubo 30 ACV primarios, todos ellos en pacientes con ACF, 27 isquémicos y 3 hemorrágicos (edad media de 4,2 años).

La tasa global de mortalidad en pacientes con HbSS/HbS β^0 fue de 0,59 por cada 100 pacientes y año, con una supervivencia acumulada de 93,6% a los 18 años de edad y supervivencia libre de ictus de 88,5% (Figura 9) (105). La tasa de mortalidad fue menor a la de la cohorte del CSSCD que era de 1,1 por cada 100 pacientes-año (104).

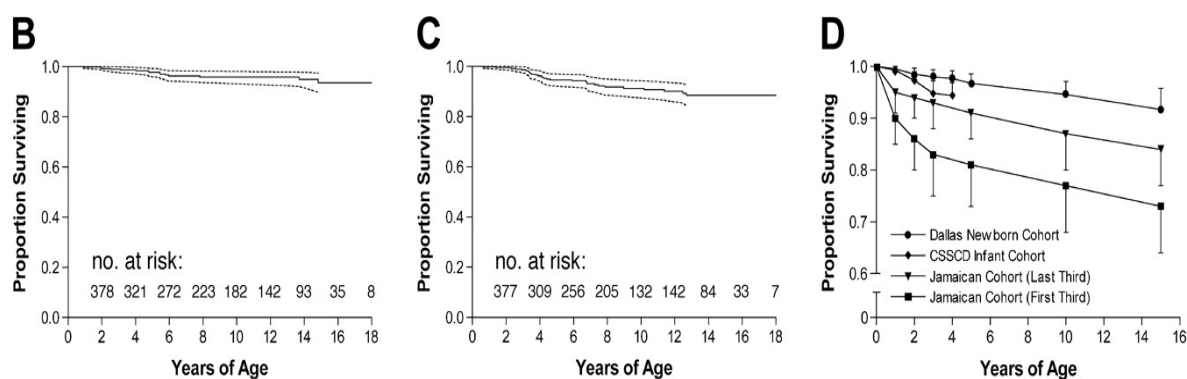


Figura 9. Gráficas de supervivencias en la cohorte de Dallas (1/11/1983-01/08/2002). B: mortalidad relacionada con la ECF, 93,6%. C: supervivencia libre de ictus, 88,5%. D: supervivencia global de pacientes SS en las cohortes de Jamaica, grupo cooperativo (CSSCD) y pacientes SS/S β^0 en Dallas (105).

La misma cohorte publicó sus datos tras prolongar el seguimiento hasta el 1 de agosto de 2007, con un total de 940 pacientes con ECF (60,8% con HbSS, 2,2% HbS β^0 , 30,2% con Hb SC, 6,7% con HbS β^+) y con una media de seguimiento de 9,4 años (rango 0,08-20,6 años) (106). Se produjeron 32 fallecimientos, 23 relacionadas con la ECF. Los 7 fallecimientos nuevos desde el análisis realizado hasta el 1 de agosto de 2002 estuvieron relacionados con la ECF y se produjeron en pacientes de 18 años o de mayor edad, 6 de ellos tras el paso a adultos. Solo 1 paciente presentaba manifestaciones crónicas de la enfermedad, precisando diálisis por insuficiencia renal y fue hallado muerto en domicilio. En el resto, se produjeron 2 muertes por STA (1 paciente rechazó la transfusión por ser testigo de Jehová), 2 por fallo multiorgánico (1 de ellos inició como STA), 1 por evento neurológico y otro por hemorragia cerebral en el contexto de una gestación. Tras este segundo análisis, la incidencia global de muerte fue de 0,52 por cada 100 personas-año en paciente con HbSS y HbS β^0 y de 0,10 en los pacientes con HbSC y HbS β^+ , situándose la mayor mortalidad de la cohorte en aquellos mayores de 15 años (tasa de muerte de 2 por cada 100 personas-año). Si se divide el periodo de estudios en 3 (1983-1990, 1991-1999 y 2000-2007), se objetiva una disminución en la tasa de mortalidad y un aumento en la edad media en el momento del fallecimiento siendo de 0,67/100 pacientes-año y 3,0 años de edad en el primer periodo, 0,37/100 pacientes-año y 3,1 años en el segundo y 0,15/100 pacientes-año y 17,1 años en el último ($p < 0,01$). La supervivencia global de la cohorte de Dallas, teniendo en consideración todas las causas de mortalidad en niños con HbSS y HbS β^0 fue de 93,8% y en aquellos con HbSC y HbS β^+ de 98,4% (Figura 10) (106).

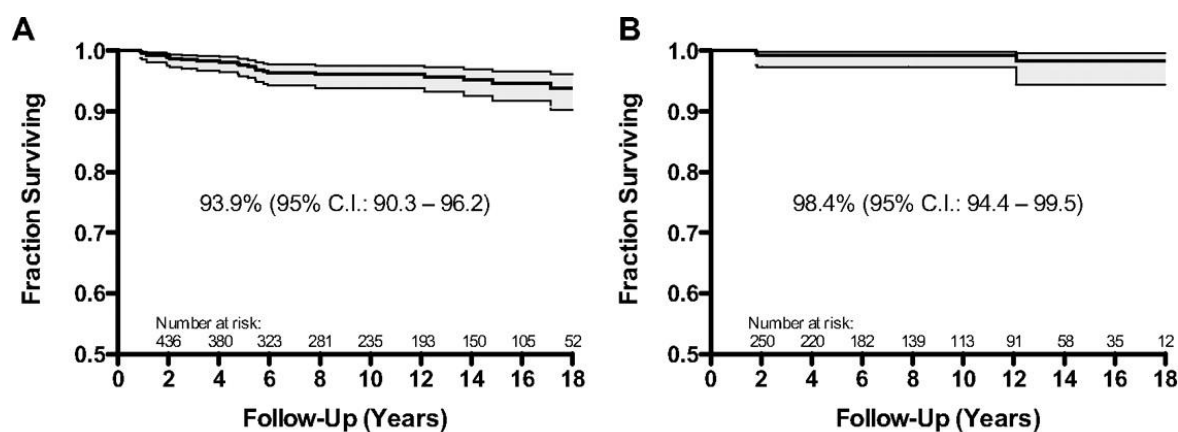


Figura 10. Supervivencia en pacientes con ECF. A: supervivencia global (todas las causas de mortalidad) en niños con HbSS y HbS β^0 a los 18 años, 93,8%. B: supervivencia global (todas las causas de mortalidad) en niños con HbSC y HbS β^+ , 98,4% (106).

Tras el uso de vacunas conjugadas se ha producido un cambio en el patrón de mortalidad de la cohorte. El uso de penicilina profiláctica en combinación con la vacuna polisacárida 23-valente no fue suficiente para evitar los casos fatales por infección por *Streptococcus pneumoniae*, mientras que tras el año 2002, no se volvió a producir ningún evento fatal por esta causa, siendo al final del estudio el STA y el fallo multiorgánico las principales de mortalidad. La supervivencia a los 5 años de edad en los 3 periodos de estudio aumentó de 96,8% (1983-1990), 97,5% (1991-1999) a 99,2% (2000-2007) (Figura 11).

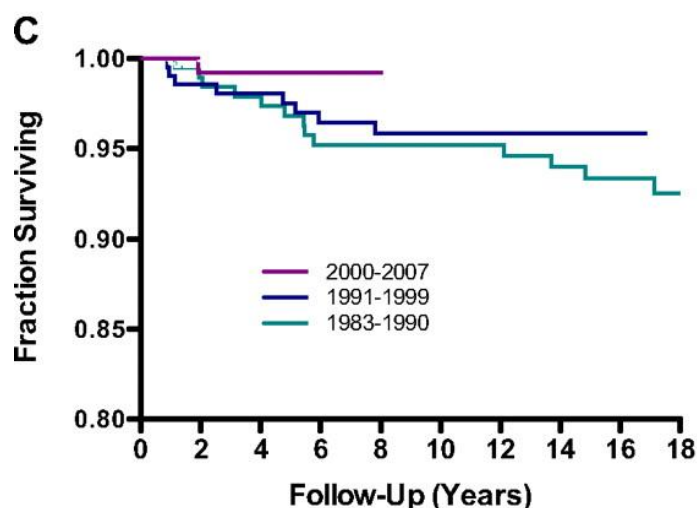


Figura 11. Supervivencia en pacientes con ACF y HbS β^0 en las distintas etapas de la cohorte 96,8% (1983-1990), 97,5% (1991-1999) a 99,2% (2000-2007) (106).

En relación a la calidad asistencial, se midieron 4 parámetros: edad a la que se inició la profilaxis con penicilina en sujetos SS y S β^0 , edad en el momento de la primera vista a la consulta, edad a

la que recibió la primera dosis de vacuna conjugada frente a *Streptococcus pneumoniae* y la edad a la que recibió la primera dosis de vacuna polisacárida 23-valente (Figura 12). A lo largo del seguimiento de su cohorte, observaron una mejora en los parámetros de calidad asistencial: así por ejemplo descendió de forma significativa la edad al inicio de penicilina de 177 días en 1984 a 54 días en 2007 ($p<0,01$) y la media de edad en el momento de la primera visita bajó de 414 días en 1984 a 64 días en 2007 ($p<0,01$).

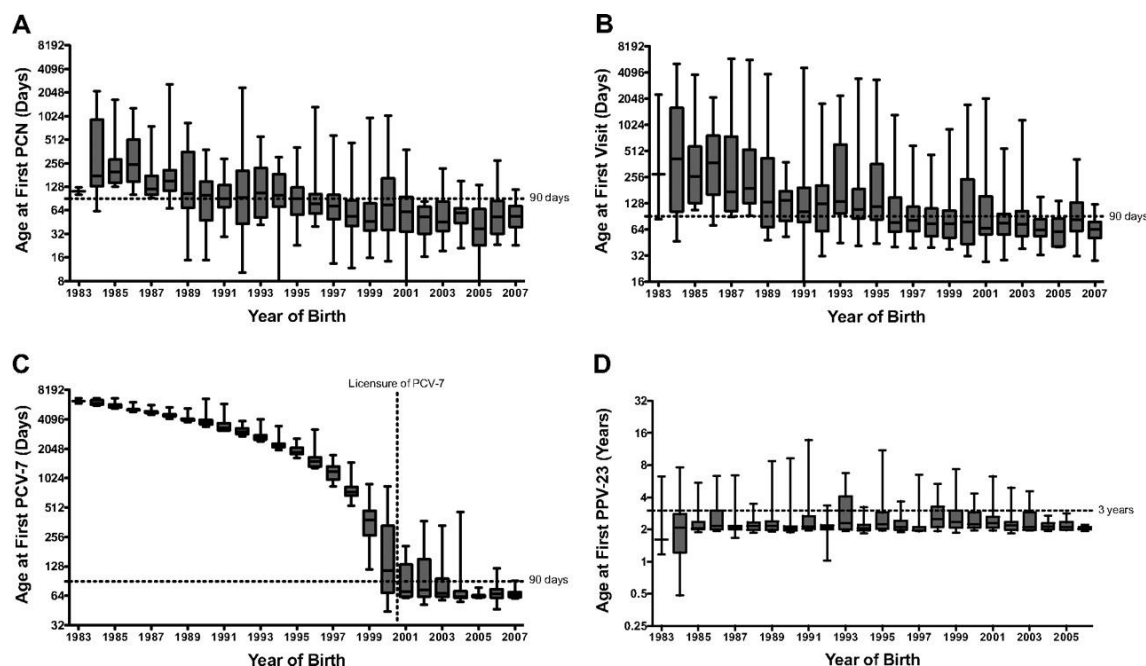


Figura 12. Medidas de la calidad asistencial de niños con ECF en la cohorte de Dallas (1983-2007). A: edad a la que se prescribió penicilina en los pacientes con HbSS y HbS β^0 . B: edad en la primera consulta médica. C: edad a la que recibió la primera dosis de vacuna conjugada frente a *Streptococcus pneumoniae*. D: Edad a la que recibe la primera dosis de vacuna polisacárida 23-valente frente a *Streptococcus pneumoniae* (106).

5.4. Cohorte del Este de Londres

En octubre de 1982, en el distrito londinense de *Hackney*, se inició el cribado neonatal universal recogiendo muestra de sangre de cordón y extendiéndose en 1998 al barrio adyacente de *Tower Hamlets*. Se hizo revisión clínica centralizada en la consulta *Children's Sickle Cell Clinic* inicialmente en el *Queen Elisabeth Children's Hospital* y tras 1998 en el *Royal London Hospital* (108).

Desde el 1 de noviembre de 1982 hasta el 31 de diciembre de 2005, 252 pacientes con ECF fueron diagnosticados y valorados una vez en consulta: 180 con HbSS (71,4%), 64 con HbSC (25,4%) y 8 con HbS β -talasemia (3,1%). Se excluyeron 28 pacientes, 21 de ellos porque nunca

fueron valorados en consulta, 2 pacientes fallecieron previa valoración (por cardiopatía congénita a los 3 meses y por fallo respiratorio en el contexto de polineuropatía congénita a los 6 meses). Otros 5 pacientes con HbSS fueron diagnosticados tras presentar síntomas: en 4 de los casos nunca se recibió la muestra de sangre y en el quinto caso se diagnosticó erróneamente como portador (HbAS) debido a la contaminación con sangre materna, estos 5 pacientes permanecían vivos en el momento del estudio (107).

La edad media de valoración en consulta fue de 2,7 meses, persistiendo el 89,3% en seguimiento activo a fecha de fin de estudio en el Royal London Hospital, bien en consulta pediátrica o en la de adultos.

Se produjeron 2 fallecimientos: un niño de 6 años por STA y un adulto de 22 años por hemorragia cerebral, ambos pacientes con HbSS. La tasa de mortalidad en pacientes con ACF fue de 0,13 por 100 habitantes-año y la supervivencia estimada para los pacientes con ACF a los 10 y 20 años fue de 99%. Si se incluyen los 2 pacientes que fallecieron previa visita en la consulta (muerte no relacionada con la ECF), la tasa de mortalidad fue de 0,27 por 100 personas-año y la supervivencia estimada tanto a los 10 como a los 20 años de 97,9%. No se produjeron fallecimientos en pacientes con HbSC y Hb S β -talasemia. Esto supone la más alta de las tasas de supervivencia entre los estudios recientes (Figura 13).

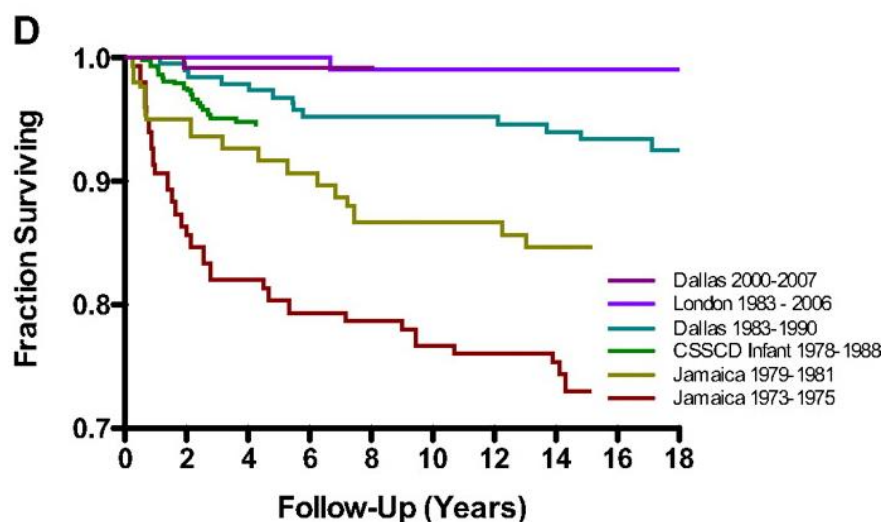


Figura 13. Supervivencia en Anemia Falciforme: comparación de la primera y última cohorte de Jamaica, cohorte del grupo cooperativo de EEUU (CSSCD), la cohorte del Este de Londres y las 2 cohortes de Dallas (107).

Además del estudio de mortalidad, recogieron las principales complicaciones agudas (CVO, STA, primer ictus, secuestro esplénico y sepsis neumocócica). Así se encontró mayor incidencia de complicaciones en los pacientes con HbSS que en los SC y un menor tiempo hasta la aparición

de la primera crisis (Figura 13 y 14). Antes del segundo año, el 33% de los pacientes con HbSS había presentado un episodio de dactilitis. Las CVO fueron el evento más frecuente en todos los grupos de edad, con un pico de incidencia en la adolescencia temprana.

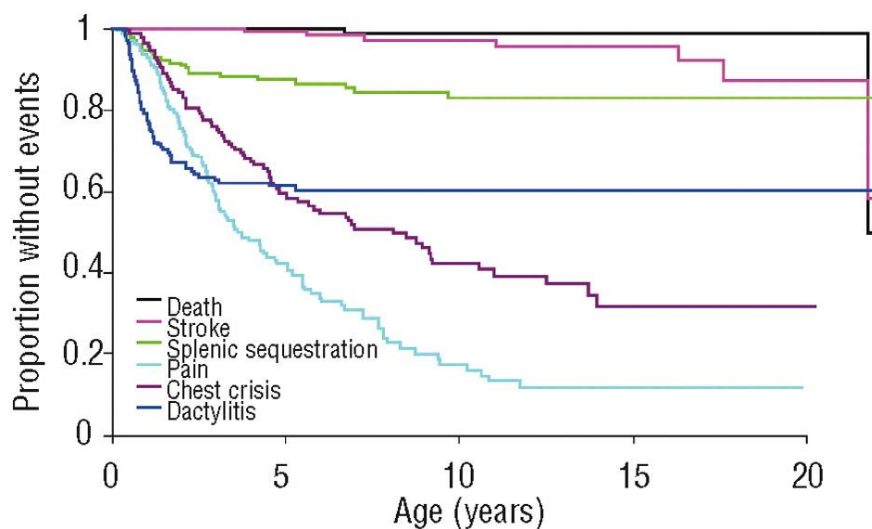


Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier indicando el tiempo hasta el primer evento en pacientes con HbSS en la cohorte del Este de Londres. Muerte: línea negra, ictus: línea rosa, secuestro esplénico: línea verde, dactilitis: línea azul oscura, STA: línea morada, CVO: línea azul claro (107).

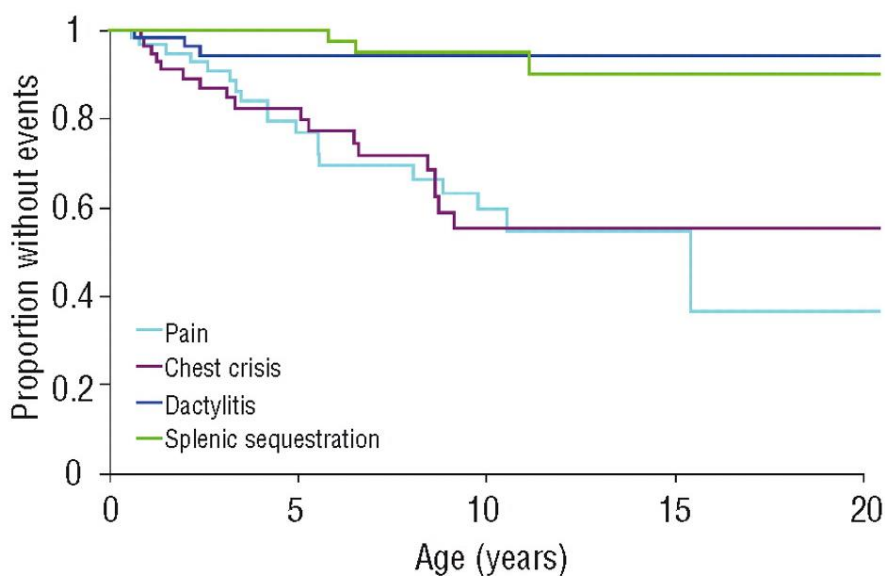


Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier indicando el tiempo hasta el primer evento en pacientes con HbSC en la cohorte del Este de Londres. Secuestro esplénico: línea verde, dactilitis: línea azul oscura, STA: línea morada, CVO: línea azul claro (107).

En relación con la enfermedad neumocócica invasora, 3 pacientes sufrieron meningitis y 5 tuvieron un episodio de sepsis neumocócica, 4 de los casos antes de la introducción de la vacuna conjugada.

Se produjeron 8 osteomielitis en 7 pacientes, aislándose *Salmonella typhimurium* en 3 de los casos.

En 7 pacientes se produjeron un total de 11 ictus (9 isquémicos y 2 hemorrágicos). La incidencia de un primer ictus a los 16 años fue de 0,3 por 100 personas-año. El riesgo estimado de ictus a los 5, 10, 15 y 20 años fue de 0,7%, 2,7%, 4,3% y 12,8% respectivamente. Ocurrieron sin evento precipitante 4 de los ACV, detectándose en todos ellos vasculopatía en la RM cerebral. En un paciente, se produjo el ictus en el contexto de un STA grave que precisó Ex y ventilación mecánica. Todos los pacientes iniciaron régimen transfusional, pero pese a ello, se han producido recurrencias en 2 niños.

Se realizaron un total de 275 EDTC en 124 pacientes, siendo la media de edad en el momento de la realización de la primera EDTC de 6,4 años, con una media de 2,2 EDTC por paciente con ACF.

- Cuatro pacientes sufrieron un ictus pese a EDTC normal: 2 tuvieron una hemorragia cerebral, otro un ictus bilateral extenso en el contexto de un STA grave.
- La EDTC estuvo alterada en 7 pacientes, 4 de ellos entraron en régimen transfusional como prevención primaria de ictus con buena evolución, mientras que en 1 paciente se mantuvo actitud expectante y tuvo ictus recurrentes. Los otros 2 pacientes fueron estudiados tras sufrir un primer episodio de ictus.

Con relación a las complicaciones crónicas, 3 pacientes con HbSS (2 varones y una mujer), desarrollaron osteonecrosis de cadera (rango de edad 9-11 años), 4 varones presentan *stuttering priapism* sin llegar a precisar intervención y 3 mujeres presentaron hemorragia vítrea. Ningún paciente desarrolló úlceras maleolares, ni hipertensión pulmonar, ni fallo renal, ni enfermedad pulmonar.

Se realizó TPH de MO de hermano HLA idéntico en 1 paciente a los 5 años, permaneciendo sin crisis y con prendimiento estable tras 6 años de seguimiento. Han recibido HU 18 pacientes (7,1% de la cohorte), con edad media al inicio del tratamiento de 13,3 años y una duración media de 2,4 años (rango 0,2-5,4 años). Se ha realizado esplenectomía en 10 pacientes todos ellos con ACF y colecistectomía en 10 (9 con HbSS y 1 con HbSC).

5.5. Cohorte de Créteil, Paris

El estudio de Françoise Bernaudin et al. recogió los pacientes seguidos en el *Créteil Sickle Cell Referral Center* dentro del *Créteil Intercommunal-Hospital* (CHIC) de la Universidad de *Paris-Val de Marne*, nacidos desde mayo de 1988 hasta abril de 2007 y diagnosticados en el programa de cribado neonatal, iniciado en 1986 en algunas maternidades de Paris y extendido en 1995 a la región de *Val-de-Marne* y finalmente a toda Francia en el año 2000 (108). Incluyó solo aquellos pacientes con ACF, HbS β^0 , HbSD^{Punjab}, HbSO^{Arab} quedando excluidos los RN con HbSC y HbS β^+ . Su estudio se centró en la morbilidad neurológica de los pacientes: desde 1992 estuvo disponible la EDTC en el *CHIC Hospital*, realizándose de forma sistemática y anualmente a partir de los 12-18 meses de edad. Aquellos pacientes con valores condicionales (170-199 cm/s) fueron evaluados trimestralmente. La RM cerebral estuvo disponible desde 1993, realizándose un estudio cada 2 años a partir de los 5 años de edad y antes, en caso de EDTC alterada o aparición de clínica. Entre 1993 y 1997, se inició régimen transfusional en aquellos pacientes con estenosis en la arteriografía o vasculopatía en la RM cerebral. Sin embargo, al publicarse los resultados del estudio STOP en 1998, se inició régimen transfusional tras confirmarse valores alterados en la EDTC (valor TAMM ≥ 200 cm/s, confirmado con 2 ecografías). En 2001, un paciente presentó un ictus en el periodo comprendido entre la primera y la segunda EDTC, por lo que, desde esa fecha, se inició régimen transfusional en todos los pacientes tras un primer valor doppler alterado. Desde 1992, se empleó HU en aquellos pacientes mayores de 3 años con criterios de gravedad (CVO o STA recurrentes). A partir del año 2000, se indicó HU a aquellos pacientes con Hb basal inferior a 7 g/dL. En un subgrupo de pacientes en régimen transfusional como prevención primaria de ictus, sin vasculopatía en la RM cerebral y en los que se normalizaron los flujos en la EDTC, se inició HU y tras mantener ambos tratamientos 2 meses, se suspendieron las transfusiones. El TPH de MO se recomendó a aquellos pacientes con vasculopatía o CVO y/o STA recurrentes en caso de disponer de hermano HLA idéntico (108).

En total 256 pacientes nacieron en dichas fechas en el área de *Créteil*, 7 nunca fueron vistos en consulta, 24 se desplazaron antes del año y 3 perdieron el seguimiento. Los padres de 2 pacientes rechazaron el estudio de EDTC y 3 pacientes quedaron excluidos por ser muy jóvenes para realizar una EDTC en el momento de cierre del estudio (Figura 16). Por tanto, se realizó EDTC a 217 pacientes que fueron analizados. Se produjeron 4 fallecidos en pacientes con ACF, todos ellos menores de 5 años. El primero presentó una meningitis neumocócica en 1997 a los 23 meses, no había recibido vacuna polisacárida 23-valente. El segundo falleció en 1999 con 4,8 años por un STA grave y una reacción alérgica fatal durante la intubación. El tercero falleció con 1,8 años en un viaje a África y el cuarto durante un ingreso en UCIP por un STA y un ictus

isquémico masivo posterior. La incidencia de muerte fue de 0,25/100 pacientes-año (IC 95%: 0,07-0,63) con una probabilidad de supervivencia a los 18 años del 97,5% (93,4-99,1%).

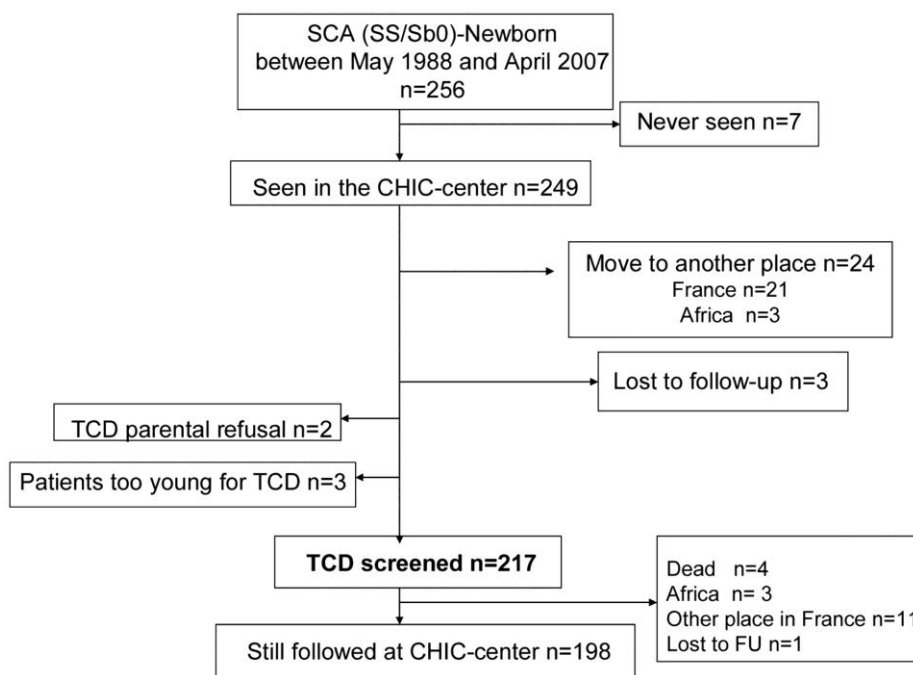


Figura 16. Diagrama de flujo de la cohorte de pacientes de Créteil (109).

Se produjeron 3 ictus, el primer paciente presentó a los 18 meses una EDTC alterada (TAMM de 235 cm/s en ACM izquierda) y sufrió el ACV un mes después, sin haber llegado a realizar la segunda EDTC de confirmación. El siguiente paciente tenía una EDTC no valorable por falta de ventana acústica temporal en el lado derecho y sufrió un ictus isquémico derecho a los 4,4 años. El tercer paciente presentaba una EDTC normal, pero sufrió una trombosis masiva de las ACM y ACA bilaterales en el contexto de un STA y falleció. La incidencia global de ictus fue 0,19/100 pacientes-año (IC 95%: 93,4-99,1%) y el riesgo acumulado a los 18 años fue de 1,9% (IC 95%: 6,6%-5,9%) (Figura 17).

La EDTC fue condicional en 58 de 217 pacientes y se transformó en patológica en 20 de los casos. La EDTC fue patológica en 45 de 217 pacientes, a una media de edad de 3,2 años (rangos 1,3-8,3). El riesgo acumulado de EDTC alterada a los 14 años fue de 29,6% (IC del 95%: 22,8-38%), con una meseta en la gráfica a partir de los 9 años de edad. Se detectó vasculopatía en 22 pacientes, con una media de edad de 4,8 años (2,6-11,5), riesgo acumulado de estenosis a los 14 años de 22,6% (IC de 95%: 15-33,2%) (Figura 18).

Los ictus silentes se detectaron en 35 de 132 pacientes que tienen realizada RM cerebral, con un riesgo acumulado de 28,2% a los 8 años y de 37,4% a los 14 años (Figura 18).

Cuando se consideran todos los eventos neurológicos (ictus, EDTC alterada, estenosis e infartos silentes) el riesgo acumulado a los 14 años es de 49,9% (IC de 95%: 40,9-59,3%) (Figura 18).

En relación con los tratamientos recibidos por los pacientes de la cohorte:

- Iniciaron régimen transfusional crónico 86 pacientes: 16 por secuestro esplénico, 27 por CVO o STA recurrentes, 41 por EDTC patológica y 2 pacientes con ACV (el tercero falleció).
- Iniciaron HU 54 pacientes (24,9%), por CVO o STA recurrentes en 37 casos, por Hb basal menor a 7 g/dL en 4 y por EDTC normalizada tras tratamiento con régimen transfusional como prevención primaria de ictus en 13. De los últimos 13 pacientes, 3 presentaron de nuevo EDTC alterada y están en régimen transfusional crónico, pero los otros 10 se mantienen asintomáticos y con EDTC normal, bajo tratamiento con HU. Además 2 pacientes en tratamiento con HU por otra indicación y con EDTC previas normales, precisaron cambio a régimen transfusional tras presentar flujos TAMM patológicos a lo largo de su seguimiento.
- Se realizó TPH de hermano HLA idéntico en 26 pacientes (18 de MO y 8 de cordón umbilical), por vasculopatía cerebral en 14 y por CVO y/o STA recurrentes en el resto. Prendimiento en todos ellos salvo en un paciente, sin mortalidad relacionada con el TPH ni EICR \geq grado 2. Una paciente presentó un fallo ovárico secundario al TPH, precisando tratamiento hormonal sustitutivo.

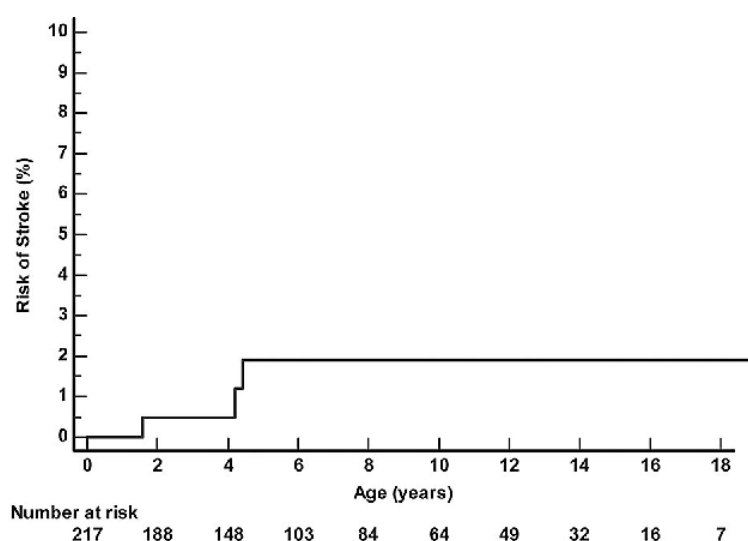


Figure 2. Cumulative risk of overt stroke.

Figura 17. Riesgo acumulado de ictus en la cohorte de *Créteil*, 1,9% (109).

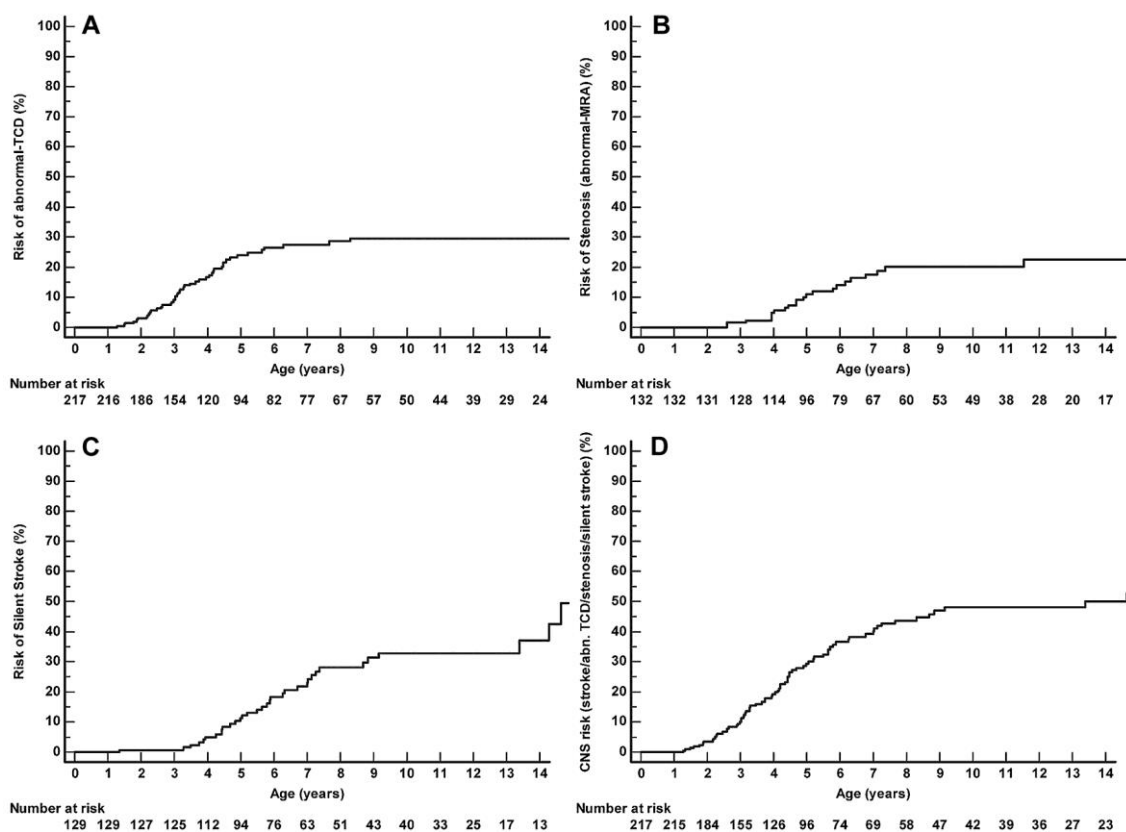


Figura 18. Riesgo acumulado de eventos neurológicos en la cohorte de *Créteil*. A: de EDTC alterada a los 14 años, 29,6% (TAMM \geq 200 cm/s). B: de Angio-RM alterada (estenosis) a los 14 años, 22,6%. C: de ictus silente a los 14 años, 37,4%. D: de todos los eventos neurovasculares, 49,9% (ictus, EDTC alterada, RM y Angio-RM alteradas) (109).

6. La Enfermedad Falciforme en España

La Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP) realizó desde el año 2000 un registro piloto de los pacientes afectos de Drepanocitosis y tras detectar el aumento en la prevalencia, nombró un comité que diseñó un protocolo de diagnóstico, seguimiento y tratamiento publicado en el año 2002, actualizado en 2010 y de nuevo en 2019 (14,17,109). Estas guías han permitido a nivel nacional unificar y mejorar el manejo de pacientes de acuerdo con la evidencia científica. Hasta el año 2004, se registraron un total de 138 pacientes en todo el país procedentes de 24 hospitales, 99 de ellos en seguimiento activo. Sin embargo, el número de pacientes reportados se ha ido incrementado considerablemente, como reflejan los datos del Registro Español Pediátrico de Hemoglobinopatías (REPHem), creado en enero 2014 en colaboración con la SEHOP. Se trata de un registro ambispectivo: retrospectivo hasta 2014 y prospectivo posteriormente, con el objetivo de recoger las características demográficas y clínicas de los pacientes con hemoglobinopatías, así como fomentar posteriores estudios de cohorte. A finales de mayo 2015, se habían reportado 615 pacientes con ECF, 497 con HbSS (80,8%), 64 con HbSC (10,4%), 28 con HbSβ⁰ (45,6%) y 26 con HbSβ⁺ (4,2%). En el 30%, se había perdido el seguimiento, bien por regreso al país de origen en el 25% de los casos, bien por paso a unidades de adultos para seguimiento en el 5% restante. Se habían producido 18 muertes, 17 en ECF (16 con HbSS, 1 con HbSβ⁰) y 1 fallecido con fenotipo HbCC. En 6 de los casos, las causas de muerte no se relacionaron con la ECF: cardiopatía congénita, neuroblastoma, malaria, enfermedad metabólica y prematuridad. La supervivencia global fue del 96,7% a los 5 años y del 95% a los 10 y 15 años. En 2003 fue el primer año en el que los pacientes con ECF nacidos en España superaron los nacidos fuera. Entre los años 2006 y 2010, se diagnosticaron un máximo de 42 pacientes/año, sin embargo en los siguientes 5 años, el número de pacientes diagnosticados disminuyó hasta 24 pacientes/año, siendo las causas posibles el consejo genético, el diagnóstico prenatal y el descenso de la inmigración de medio millón en 2008 a un cuarto de millón en 2014 (110).

Con la finalidad de reflejar de forma más correcta la prevalencia de ECF y otras hemoglobinopatías en España, el consentimiento informado se ha modificado para poder incluir adultos, de forma que en la actualidad el registro recibe el nombre de Registro Español de Hemoglobinopatías y Anemias Raras (REHem). Un segundo análisis transversal realizado a 31 de diciembre de 2017 arroja los resultados publicados recientemente (111), con 826 pacientes con ECF registrados en España, 63,1% en seguimiento activo, 2,2% fallecidos (18 pacientes) y 34,6% perdidos, de los cuales: 44,5% ha trasladado su seguimiento a un centro no integrado en la red

del registro REHem, 21,3% ha emigrado a su país de origen u otro país y se desconoce la causa en el 34,2% restante. Las Comunidades Autónomas con mayor población afecta de Drepanocitosis son Madrid (38,3%), Cataluña (35,6%) y Comunidad Valenciana (8,1%). En relación a la población pediátrica, el 63,3% de los niños con ECF habían nacido en España (111).

7. El cribado neonatal, su implantación para la detección de Enfermedad Falciforme en Madrid, en España y en otros países desarrollados de nuestro entorno

7.1. El cribado neonatal

En 1968, Wilson y Jungner establecieron los principios para realizar el cribado de una enfermedad en la población (Tabla 4). Estos criterios han sido posteriormente revisados y publicados por la OMS y aparecen resumidos en la Tabla 5 (112,113).

Tabla 4. Criterios clásicos para el cribado de Wilson y Jungner (112)

1. La condición buscada debe ser un importante problema de salud.
2. Debe haber un tratamiento aceptado para pacientes con la enfermedad detectada.
3. Los instrumentos e instalaciones para el diagnóstico y el tratamiento deben estar disponibles.
4. Debe haber una etapa sintomática latente o temprana reconocible.
5. Debe haber una prueba de cribado o examen adecuado.
6. La prueba de cribado debe ser aceptable para la población.
7. La historia natural de la afección, incluido el desarrollo de enfermedad latente a declarada, debe entenderse adecuadamente.
8. Debe haber una política acordada sobre a quién tratar como pacientes.
9. El coste de la búsqueda de casos (incluido el diagnóstico y el tratamiento de pacientes diagnosticados) debe ser económicamente equilibrado con relación al posible gasto de la atención médica en su conjunto.
10. La búsqueda de casos debe ser un proceso continuo y no un proyecto de una vez.

Tabla 5. Resumen de los criterios emergentes propuestos en los últimos 40 años para el cribado (113).

1. El programa de detección debe responder a una necesidad reconocida.
2. Los objetivos de la detección deben definirse desde el principio.
3. Debe haber una población objeto definida.
4. Debe haber evidencia científica de la efectividad del programa de detección.
5. El programa debe integrar educación, pruebas, servicios clínicos y gestión del programa.
6. Debe haber garantía de calidad, con mecanismos para minimizar los riesgos potenciales del cribado.
7. El programa debe garantizar una elección informada, confidencialidad y respeto por la autonomía.
8. El programa debe promover la equidad y el acceso a la detección para toda la población objeto.
9. La evaluación del programa debe planificarse desde el principio.
10. Los beneficios generales de la detección deberían superar el daño.

En España, el Sistema Nacional de Salud (SNS), a través del Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de cribado neonatal del SNS, tiene establecida la organización del programa de cribado neonatal (Figura 19). El objetivo del programa se logra mediante una correcta planificación, coordinación y evaluación de resultados desde Salud Pública (114).

Así, las 3 unidades implicadas son:

- Maternidades, donde se realiza la toma de muestra.
- Laboratorios de cribado neonatal.
- Unidades clínicas de referencia.

Cada unidad participa en alguna de las etapas clave, en las que se divide el programa.

- Etapa 1: Toma de muestra.
- Etapa 2: Transporte de muestras.
- Etapa 3: Recepción de las muestras, análisis y obtención de resultados por parte del laboratorio de cribado neonatal.
- Etapa 4: Remisión de los casos detectados desde el laboratorio de cribado a la unidad clínica de referencia.
- Etapa 5: Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos en la unidad clínica.
- Etapa 6: Coordinación y evaluación del programa desde la estructura de Salud Pública.



Figura 19. Organización de un programa de cribado neonatal (114).

7.2. El cribado neonatal para la detección de ECF

Debido a los flujos migratorios y a la globalización, la idea clásica de distribución de las distintas hemoglobinopatías ha cambiado, dando origen a la aparición de patologías en zonas geográficas donde originalmente no se conocían. Esto supone un importante reto sanitario en Europa, donde las hemoglobinopatías son actualmente el desorden genético más frecuente dentro de las enfermedades consideradas raras (115).

Por ello, en las últimas 2 décadas, la detección precoz de hemoglobinopatías se ha ido incorporando como parte de los programas de cribado neonatal en algunos países de Europa en los que la prevalencia de hemoglobinopatías constituye un problema de salud pública, como en Reino Unido (116), Francia (117) y Bélgica (118).

El objetivo del cribado neonatal es detectar los pacientes afectados de Drepanocitosis (HbSS, HbSC, HbSβ⁰, HbSβ⁺ y otros subtipos menos frecuentes). La evidencia que respalda el cribado neonatal de ECF, se basa en estudios observacionales (24,25) e indirectamente en el resultado del ensayo clínico controlado que demostró que el tratamiento con penicilina a partir de los 3 meses reducía la incidencia de enfermedad neumocócica invasora, lo que ha permitido deducir que el inicio de dicha profilaxis en el paciente asintomático de forma precoz, disminuye su morbimortalidad (28,119). El cribado neonatal de la ECF está por ello recomendado por el grupo de expertos en ECF que redactó el documento consenso paneuropeo (120).

Otro beneficio para el paciente es la educación sanitaria a la familia, que permite la detección precoz de situaciones graves y de riesgo vital. Otra potencial ventaja es la posibilidad de ofrecer consejo genético.

Los RN son la población diana, si bien se pueden distinguir 2 estrategias:

- El cribado universal, cuando se incluyen todos los neonatos de un área geográfica.
- El cribado selectivo, cuando se seleccionan los RN de mayor riesgo en base a su origen étnico.

La razón de coste-efectividad del cribado neonatal de ECF depende de la prevalencia neonatal de la enfermedad. Sin embargo, de acuerdo con el documento de consenso paneuropeo, este dato debe ser evaluado por cada país y la decisión para su implantación, no debería depender solo de la prevalencia (120). Se pueden establecer estrategias a nivel nacional como un mapa de centros de referencia, ya que analizar en un mismo laboratorio 25.000 especímenes al año es coste-efectivo (120) (121).

En relación a las técnicas de cribado, la EEF ha caído en desuso a favor de la HPLC, el isoelectroenfoque, la espectrometría de masas en tándem y la EEF capilar (120,122). El isoelectroenfoque permite analizar más muestras que la HPLC (432 frente a 200); sin embargo, da lugar a resultados más inconsistentes debido a la mayor dificultad en preparar la muestra y a la propia técnica, siendo preciso repetir el estudio con mayor frecuencia. Otra ventaja de la HPLC es la mayor facilidad a la hora de interpretar el resultado debido a los sistemas automatizados (121). La espectrometría de masas en tándem también se emplea como técnica para el cribado de ECF, permitiendo analizar 100 muestras a la hora, si bien, el precio elevado del equipo es una desventaja inicial, siendo necesarias 100.000 muestras al año para hacerlo coste-efectivo (121).

Se recomienda confirmar un resultado positivo en la prueba de cribado haciendo del mismo cartón, un nuevo taladro (121). Si se confirma un fenotipo compatible con ECF como se muestra en la Tabla 6 (FS, FSC, FSA, FSE, FSD) se debe repetir el estudio en nueva muestra tomada del paciente entre las 8 y 12 semanas de vida (121).

Todas las técnicas empleadas para el cribado han demostrado elevada sensibilidad y especificidad. Sin embargo, detectan además de los pacientes con ECF, pacientes con otras hemoglobinopatías y también aquellos que son portadores de una variante estructural. El beneficio del cribado neonatal para estas entidades clínicas está más discutido, puesto que no precisan de tratamiento en los primeros meses de vida. No obstante, en el documento de consenso paneuropeo para el cribado neonatal de ECF, se recomienda reportar los casos de β -talasemias mayor (fenotipo en prueba de cribado neonatal: HbF) aunque su detección no sea el objetivo del cribado (120).

Dado que la ECF es una condición genética, en la mayoría de los países se reporta el resultado de portador de HbS (fenotipo FAS) u otra variante que pueda producir Drepanocitosis, ofreciendo consejo genético a las familias y diagnóstico prenatal en caso necesario. Si bien no existe evidencia científica que apoye esta actitud, está respaldada por el panel de expertos que elaboró el documento consenso paneuropeo en 2018 (120).

Tabla 6. Resultados obtenidos en las pruebas de cribado de ECF (122).

Fenotipos compatibles con ECF en la prueba del cribado	Tipos de ECF
FS	Hb SS
FS	Hb S/ β^0 thalassaemia
FS	Hb S/ $\delta\beta$ thalassaemia
FS	Hb S/Lepore
FS	Hb S/HPFH
FSA o FS	Hb S/ β^+ thalassaemia
FSC	Hb SC
FSD	Hb S/D ^{Punjab}
FSE	Hb S/E
FSO ^{Arab}	Hb S/O ^{Arab}

7.3. Implantación del cribado neonatal de ECF en la Comunidad de Madrid. Estudio de los primeros resultados

En la Comunidad de Madrid (CM) se realizó entre 1999 y el año 2000, un estudio piloto para la detección de ECF, encontrando una prevalencia de pacientes con fenotipo FS en la HPLC del cribado neonatal de 1/5851 RN y de rasgo falciforme 1/412 (123). La población diana incluyó todo RN en cualquier centro público o privado de la CM. Se empleó el mismo papel filtro utilizado para las pruebas del talón del Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas ya implantado en la CM, cuya cobertura alcanza el 99,9% de los RN. Diariamente se recogían las muestras en todas las maternidades a las 48 horas de vida del RN y se transportaban por mensajería hasta el laboratorio de cribado neonatal de la CM, ubicado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), único responsable del procesamiento de todas las muestras del talón de la CM (124). El método utilizado para analizar las variantes de Hb fue la HPLC con el sistema automático Variant de BioRad®, capaz de detectar HbF, HbA, HbS, HbC, HbD y HbE en un tiempo de procedimiento de 3 minutos. La HPLC con el sistema Variant es un método sencillo, rápido y reproducible que permite la automatización y el análisis de cientos de muestras diarias con una alta sensibilidad y especificidad (125). El laboratorio del HGUGM se sometió a controles de calidad interno y a una evaluación externa por parte de los *Centers for Diseases Control (CDC)* de Atlanta (EEUU), obteniendo una correcta asignación del fenotipo en el 100% de las muestras. Los cartones de la prueba del talón incorporaron información sobre el antecedente de transfusión en el RN y fecha de la misma (ver anexo III), pero como medida de seguridad, los RN con valores de HbA alta, (mayores a 23,3%, p95 del valor de la HbA a las 48 horas de vida), se trataron como sospechosos de haber recibido una transfusión de hematíes, ofreciendo la posibilidad de repetir la prueba pasados 3-4 meses. Todas las hemoglobinopatías

(en estado de portador, en homocigosis, doble heterocigosis y aquellas variantes no identificadas) se confirmaron en el mismo papel filtro repitiendo la técnica de estudio y en una segunda muestra de sangre capilar tomada del niño tras citarle en consulta, realizando la misma técnica (HPLC) en el laboratorio de cribado neonatal. Considerando las 2 muestras de cada paciente, la especificidad fue del 100%. En la consulta se facilitó información a la familia, recomendando el estudio de ambos padres y hermanos, previo consentimiento informado, siempre respetando el deseo de los progenitores. Los pacientes enfermos de Drepanocitosis detectados se incluyeron en el programa de seguimiento, centralizado en la sección de Hematología y Oncología Pediátricas del HGUGM (123).

Gracias a este estudio piloto, se demostró que la instauración era factible y que se cumplían los principios establecidos y revisado por la OMS para realizar el cribado neonatal de la ECF en la CM. Se creó el enlace necesario entre el laboratorio y la unidad clínica de referencia, en este caso la sección de Hematología Pediátrica del HGUGM, para lograr la atención global de los niños. La CM, a instancias de su Instituto de Salud Pública, fue la primera comunidad del país en instaurar el cribado universal de hemoglobinopatías en mayo de 2003.

En el tercer año desde la implantación del cribado neonatal universal de ECF en la CM, se realizó una evaluación (126). En dicho periodo de tiempo, 190.238 RN fueron analizados, 1060 presentaron variantes de hemoglobina, 31 de ellos fueron afectados de ECF (homocigotos o dobles heterocigotos) siendo el resto portadores. La prevalencia neonatal de ECF fue de 0,16/1000 nacimientos y de rasgo falciforme de 1/259 RN. De los 31 pacientes considerados graves, solo uno no pudo ser localizado, el resto fue valorado en consulta para tomar la segunda muestra capilar, iniciar la educación sanitaria, la penicilina profiláctica a los 3 meses de vida y la vacunación frente a gérmenes encapsulados. El seguimiento posterior se realizó en las consultas de Hematología Infantil de los distintos hospitales de referencia dentro de la CM, cercanos al domicilio respectivo. Los lactantes con rasgo falciforme o portadores en heterocigosis de hemoglobinopatías fueron informados de la naturaleza benigna de esta condición, aportándoles información escrita y asegurando el consejo genético. Con el fin de evitar falsos positivos, se realizó una EEF convencional en los pacientes con ECF (126). La metodología empleada en todo el proceso de cribado neonatal de ECF en la CM se resume en la Figura 20.

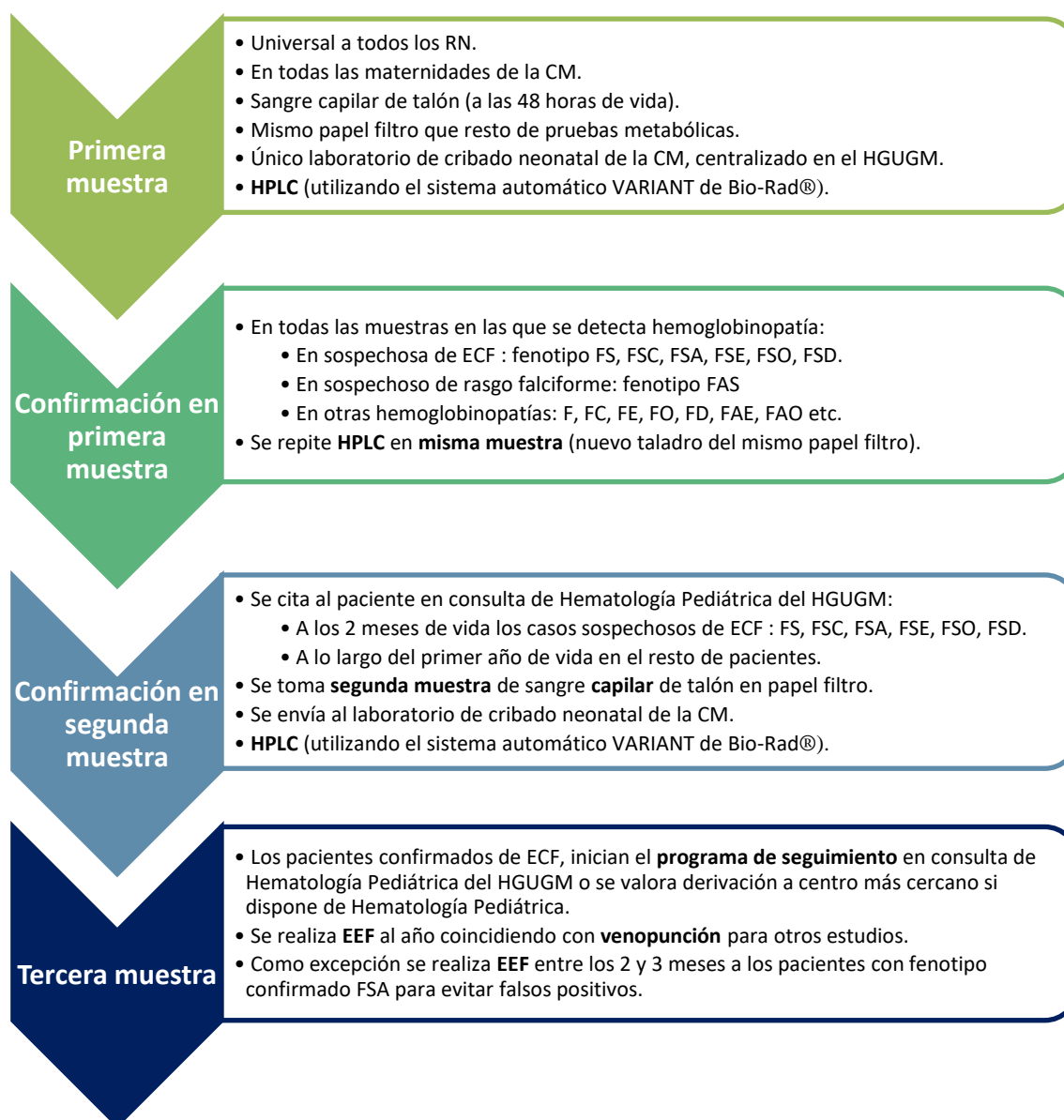


Figura 20. Resumen de la metodología del cribado neonatal de ECF en la CM

7.4. Implantación del cribado neonatal de ECF en España

Tras su implantación en la CM en mayo de 2003, el cribado neonatal de ECF se extendió de forma progresiva a toda España y se estableció como parte de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS a finales de 2014 (Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, publicado en el BOE Nº 269 de noviembre de 2014).

Por tanto, en España, las enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS son las siguientes:

- Hipotiroidismo congénito
- Fenilcetonuria

- Fibrosis quística
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media
- Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
- Acidemia glutárica tipo I
- Anemia falciforme

En España existen 15 centros de cribado neonatal (laboratorios) repartidos en 14 Comunidades Autónomas. Andalucía tiene 2 centros (Málaga y Sevilla) y el resto de CCAA tienen 1 centro.

Se han establecido convenios:

- Las muestras de Cantabria y Navarra se analizan en el País Vasco.
- Las muestras de La Rioja se analizan en Aragón.
- Las muestras de Melilla en Murcia.
- Las muestras de Ceuta en Andalucía.

La metodología empleada para el cribado neonatal de ECF en cada autonomía cambia. Se ha recogido en la Tabla 7, elaborada tras la reunión “Hacia un consenso español sobre cribado neonatal de Hemoglobinopatías” que se llevó a cabo en el HGUGM en noviembre de 2017.

Se ha publicado por parte del Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de cribado neonatal del SNS, un documento que resume los resultados a nivel nacional y por autonomías del cribado neonatal, incluida la Drepanocitosis tanto en el documento de 2016 como en el de 2017 (114,127).

Tabla 7. Resumen de la metodología del cribado neonatal de ECF por Comunidades Autónomas.

Comunidad Autónoma	Inicio	Técnica de cribado. Estudios en 1ª muestra	Método confirmación (estudio en 2ª muestra), edad a la que se realiza la toma	Edad cita en unidad clínica. Estudio ampliado	Informan Portadores
Andalucía Ceuta	2017	HPLC	EF 1 mes	<1 mes	Si
Aragón La Rioja	2016	HPLC	EF 2 meses	2 meses	Si
Asturias (128)	2017	HPLC y HPLC en misma muestra	EEF capilar 1 semana	<1 mes	Si
Baleares	2016	HPLC	EEF capilar 3 meses	3 meses HPLC	Si
Canarias	2017	Sin datos			
Cantabria (129)	2016	HPLC y HPLC en misma muestra	EEF capilar <2 semanas	<2 semana	Si
Castilla-La Mancha	2015	HPLC	HPLC nueva <2 meses	2 meses	SI
Castilla y León	2017	HPLC HPLC en misma muestra	HPLC 1 mes	3 meses EEF	
Cataluña	2015	EEF capilar y EEF capilar en misma muestra	EEF capilar (venopunción) a las 48 horas de vida	<6 semanas	Si
País Vasco (130)	2011	HPLC	No especifica técnica 3 meses	3 meses	Si
Extremadura	2004	EEF capilar	EEF capilar <1 mes	<1 mes EEF y HPLC	Si
Galicia	No iniciado programa de cribado de ECF				
Madrid	2003	HPLC HPLC en misma muestra	2 meses HPLC con sangre capilar	2 meses. EEF al año	Si
Murcia Melilla	2016	EEF capilar	EEF capilar y estudio molecular <1 mes	<3 meses	Si
Navarra	2016	HPLC	EF 1 mes	1 mes	Si
Comunidad Valenciana (131)	2012	HPLC y HPLC en misma muestra	EEF capilar y estudio molecular <1 mes	<2 meses Estudio molecular en todos	Si

7.5. El cribado neonatal de ECF en Reino Unido (132,133)

Desde octubre de 1982, el cribado para la ECF se inició en algunas maternidades del Este de Londres mediante el estudio de sangre de cordón (107). En Reino Unido, el cribado neonatal universal para ECF se ha implantado progresivamente en todo el territorio nacional desde septiembre 2003 hasta julio 2006. Las muestras se recogen del talón en papel filtro y se analizan en 13 laboratorios centralizados que analizan entre 25.000 y 110.000 muestras al año. Los laboratorios pueden emplear como métodos diagnósticos de cribado: HPLC, EEF capilar, espectrometría de masas en tándem o isoelectroenfoque. En caso de resultado positivo, se repite el estudio, bien por el laboratorio de enfermedades metabólicas, bien por el clínico utilizando un segundo método diagnóstico. El objetivo del cribado es la detección de la ECF (HbSS, HbSC, HbSβ-Talasemia, HbSO^{Arab} y HbSD^{Punjab}), sin embargo, se informa a los portadores de HbS, HbC, HbD, HbE, explicando la condición benigna de esta situación.

Los resultados publicados tras el periodo de abril 2005 a marzo 2007, reflejó una prevalencia neonatal de ECF variable hasta en un 25% de unas zonas a otras, siendo mayor en zonas urbanas, principalmente el sur de Londres con 3 enfermos por cada 1000, y noroeste de Londres 1 por cada 1000. Sin embargo, en otras zonas disminuye a 0,12 por cada 1000 (*Cumbria y Lancashire*). En total la prevalencia es de 0,5 por cada 1000 en toda Inglaterra, más frecuente que la fibrosis quística (0,4/1000) y con una prevalencia de portadores de HbS cercano al 10/1000 (133).

Recientemente se han publicado los resultados desde el 1 de abril 2016 hasta el 31 de marzo de 2017. En Inglaterra se ha identificado una prevalencia neonatal de ECF levemente menor, de 0,41 por 1000 siendo mayor en Londres con 0,95 por 1000 RN cribados (134). La prevalencia de portadores de HbS en toda Inglaterra fue de 8,5/1000 y en Londres de 20,5/1000 RN.

7.6. Cribado neonatal en Francia (135,136)

El cribado de ECF se inició en 1995 en las áreas metropolitanas de Francia y se extendió a todo el país en el año 2000. Se realiza un cribado selectivo, considerando como población de riesgo aquellos recién nacidos con ambos padres procedentes del África subsahariana, Brasil u origen Afroamericano, área mediterránea, Oriente Medio, Península Arábiga, islas francesas de ultramar e India (136). La encargada de la selección del RN es la enfermería que realiza el cribado neonatal tras entrevistar a los padres. La tasa de RN cribados varía entre el 2 y el 50%, con una media del 25%. Se toma muestra del talón en papel filtro y se realiza isoelectroenfoque como técnica inicial y en caso de resultado positivo una HPLC o EEF de confirmación. La incidencia anual en 2007 fue de 1/2065 (0,48/1000) pacientes cribados en toda Francia y 1/2415 en la

Francia continental (0,41/1000) muy por encima del resto de enfermedades diagnosticadas por cribado neonatal, si bien, en las otras entidades se realiza cribado universal. Datos más recientes de 2016, arrojan un aumento en la prevalencia con 1/823 RN cribados en la Francia continental (1,2/1000 RN) y 1/771 en todo el país (1,3/1000) siendo las regiones con mayor prevalencia Países del Loira con 1/327 y Bretaña con 1/378 RN cribados (137).

7.7. El cribado neonatal de ECF en Bélgica (138)

En Bélgica no existe un programa nacional de cribado neonatal para la ECF, salvo en la ciudad de Bruselas desde 1994 y en la provincia de Lieja desde el 2002. En Bruselas, se inició tomando muestra de sangre de cordón y analizada mediante isoelectroenfoque hasta 2008 y con EEF capilar posteriormente. En todas aquellas muestras positivas se realizaba una HPLC (sobre misma muestra) y se contactaba con los clínicos responsables para localizar a los pacientes, tomar una segunda muestra de confirmación e iniciar el seguimiento. Desde su implantación en las primeras maternidades, se ha objetivado una prevalencia creciente de ECF en los recién nacidos con 1/2103 en 1999 a 1/1849 en 2004. Recientemente se han publicado los datos de ambas regiones en conjunto y se confirma la tendencia ascendente con 1/1601 RN en 2009 a 1/1068 en 2017, siendo el total 1/1427 (0,7/1000). No se han descritos falsos negativos en Bélgica, aunque, el riesgo de tomar una muestra procedente del cordón umbilical es la posible contaminación con sangre materna como se describe en la Cohorte Neonatal del Este de Londres (107).

7.8. El cribado neonatal de ECF en EEUU (139)

El cribado universal en EEUU se inició en el estado de Nueva York en 1975 y en 1987 el Instituto Nacional de Salud (NIH) recomendó el cribado neonatal universal; sin embargo, hasta 2007 no se estableció en los 51 estados. Un estudio que analizó los pacientes detectados por cribado a lo largo de 2 décadas (desde 1991 hasta 2010) ha detectado mayor prevalencia de ECF en el distrito de Columbia (1/437), Mississippi (1/683) y Carolina del Sur (1/771), siendo a nivel global para la ECF 1 por cada 1941 RN (0,5/1000) y para los portadores 1 de cada 67 RN (14,9/1000) (134).

II- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En las últimas décadas, la detección precoz de Drepanocitosis se ha ido incorporando como parte de los programas de cribado neonatal en algunos países de Europa (116–118,138,140). En España, gracias al registro piloto iniciado en el año 2000 por la SEHOP, se confirmó el incremento significativo de pacientes pediátricos con ECF (141) y la CM, a instancias de su Instituto de Salud Pública, fue la primera comunidad del país en iniciar el cribado neonatal universal de ECF en mayo de 2003. Gracias a ello, se conoce la prevalencia neonatal de esta patología en nuestra Comunidad.

En las últimas 3 décadas, diversas medidas como la introducción de penicilina profiláctica, la vacunación frente al *Streptococcus pneumoniae*, el uso de HU o el régimen transfusional han disminuido la morbimortalidad en los pacientes afectados de Drepanocitosis tal y como se resume en el apartado de introducción. Los estudios de cohortes internacionales de los pacientes con Drepanocitosis seguidos en unidades de Hematología Infantil, han permitido realizar estudios de mortalidad y morbilidad tanto en países en desarrollo (25,142) como desarrollados de nuestro entorno (105,107). Los datos más recientes de supervivencia los arrojan estudios como la Cohorte de Dallas donde la SG fue de 93,6% y supervivencia libre de ictus de 88,5% (105,106). En la cohorte de cribado neonatal de Londres (1983-2005), la supervivencia estimada de los niños con HbSS a los 16 años fue del 99% sin mortalidad descrita en pacientes con HbSC o HbS β ⁺ (107). En la cohorte de *Créteil* al sur de Paris, el estudio se centra en la morbilidad neurológica y objetivan una reducción del riesgo de ictus a la edad de 18 años, tras establecer un correcto manejo de la población mediante evaluación con EDTC, RM y Angio- RM cerebral.

En España, sin embargo, desde la instauración en la CM del cribado neonatal de Drepanocitosis en 2003, no existe ningún estudio de similares características.

La justificación de este trabajo de tesis doctoral se basa en el interés que puede tener un mejor conocimiento de la historia evolutiva de los pacientes con ECF en nuestra Comunidad Autónoma, tras su diagnóstico mediante el programa de cribado y determinar si los resultados son comparables a los de otros países de nuestro entorno.

III-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

La implantación del cribado neonatal de ECF en Madrid y el seguimiento de los pacientes acorde con las Guías de Práctica Clínica sitúan la morbimortalidad a niveles comparables con el resto de cohortes mundiales de países desarrollados.

2. Objetivos del estudio

Objetivos principales

1. Evaluar el programa de cribado neonatal de ECF en la CM, tras 15 años desde su implantación (01/05/2003-01/05/2018).
2. Conocer la historia evolutiva de los pacientes con ECF diagnosticados gracias al programa de cribado neonatal de la CM, describiendo la morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad.

Objetivos secundarios

1. Conocer la prevalencia neonatal de la ECF en la CM.
2. Describir las características de la cohorte neonatal madrileña de ECF.
3. Analizar la prevención primaria y secundaria de ictus en la población con fenotipo grave (HbSS/HbS β^0).

IV-PACIENTES Y MÉTODOS

1. Diseño

Se trata de un estudio de cohorte, multicéntrico observacional prospectivo, desde el 1 de mayo de 2003, momento en que se inició el cribado neonatal de ECF en la CM, hasta el 1 de mayo de 2018.

2. Población de estudio

Criterios de inclusión:

- Se incluyen pacientes con Drepanocitosis homocigota o doble heterocigota (HbSS, HbSC, HbS β^0 , HbS β^+ , HbSD^{Punjab}, HbSE, HbSO^{Arab}) diagnosticados en el cribado neonatal de la CM desde el 1 de mayo de 2003 hasta el 1 de mayo de 2018.
- Consentimiento informado de los padres o tutores en todos los pacientes y asentimiento informado en el menor maduro (mayor de 12 años) siguiendo la normativa vigente (Declaración de Helsinki, Ley 14/2007 de 3 de Julio de Investigación Biomédica). La firma de estos documentos no comporta nuevas estrategias de tratamiento ni intervención clínica distintas a las generales de la enfermedad, según la práctica habitual de la medicina basada en la mejor evidencia posible en ese momento. Estos documentos serán custodiados por el centro. Excepción a la solicitud del consentimiento informado: cuando el esfuerzo para obtener el consentimiento informado sea desproporcionado (fallecimiento o pérdida de seguimiento) y no haya constancia de que el paciente hubiera dejado por escrito que no se recogieran sus datos. La no inclusión de estos datos afectaría a la fiabilidad y validez de estudios posteriores que vayan a utilizar el registro (Anexo IV).

Criterios de Exclusión:

- Portadores heterocigotos de hemoglobinopatía estructural.

Criterios de Finalización:

- Fallecimiento o no comparecencia a las visitas programadas.
- Retirada del consentimiento informado.

3. **Ámbito del estudio**

Pacientes afectos de ECF, nacidos y diagnosticados mediante el programa de cribado neonatal de Drepanocitosis de la CM y seguidos en hospitales de la Comunidad de Madrid.

4. **Recogida de datos**

Desde el inicio del cribado neonatal en mayo 2003 en la CM, los datos epidemiológicos, de filiación y de evolución de los pacientes se registraron de forma prospectiva en el momento de su primera visita a la consulta del HGUGM, en una base de datos en Microsoft Office Access que constituía el REPHem-SEHOP, comunicada a la Agencia Estatal de Protección de Datos y al Fiscal de Menores. En 2015, estos datos fueron traspasados a la plataforma online “Research Electronic Data Capture” (REDCap), adscrito al Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

La ampliación de algunos datos clínicos de evolución desde 2003 hasta diciembre de 2014 se ha recogido retrospectivamente por la autora actual en un cuestionario también en soporte REDCap.

Desde enero 2015 hasta mayo 2018, se extraen los datos del registro nacional REHem donde cada centro recoge prospectivamente los datos, siendo finalmente depurados por la investigadora actual y en caso necesario completados retrospectivamente.

Ambas bases de datos se han fusionado en una única, en soporte SPSS.

Los Hospitales de la Comunidad de Madrid que participan en el presente estudio son:

1. Hospital Universitario de Móstoles
2. Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares.
3. Hospital Universitario 12 de Octubre
4. Hospital Universitario de Fuenlabrada
5. Hospital Universitario La Paz.
6. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús.
7. Hospital Universitario de Getafe
8. Hospital Universitario Clínico San Carlos.
9. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón
10. Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés

Los eventos para cada paciente se han recogido desde su fecha de nacimiento y se han censurado a fecha de fin de estudio el 01/05/2018 o previamente, en caso de fallecimiento, pérdida o traslado de un paciente. El fin de seguimiento en estos supuestos se ha establecido con la fecha de fallecimiento o la fecha de la última consulta en un hospital de la CM.

Se ha considerado un paciente trasladado si se mantiene en seguimiento activo en un hospital de España, datos facilitados por el REHem.

Se ha considerado un paciente perdido si se traslada fuera de España o bien, se ausenta a las visitas programadas y transcurre 1 año de búsqueda activa por los médicos responsables, médicos de Atención Primaria y trabajadores sociales, confirmándose que no se encuentra en la CM ni en España.

5. Variables de estudio

5.1. Hoja de datos de filiación

- Record ID
- Número en REHem
- Número registro del Laboratorio de Metabólicas
- CIP (código de identificación personal)
- Nombre
- Apellido
- Número de historia del centro.
- Nombre del centro donde realiza el seguimiento.

5.2. Hoja de datos epidemiológicos

- Sexo
- Fecha de nacimiento
- Fecha primera consulta en el HGUGM.
- Origen paterno y materno:
 - África Subsahariana
 - Magreb y Oriente medio
 - Latino América y EEUU
 - India y Sudeste asiático
 - Australia (Pacífico)
 - Europa.
- País origen de los padres.
- Fenotipo Falciforme:
 - HbSS
 - Hb S β ⁰
 - Hb SC

- Hb Sβ⁺
- Hb SD
- Hb SE
- Alfa talasemia:
 - Deleción de 1 gen
 - Deleción de 2 genes
- Déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
- Hermano HLA idéntico

5.3. Hoja de actualización del estado actual

- Estado: Paciente PERDIDO o Paciente ACTIVO
- Última fecha de seguimiento
- Tiempo de seguimiento (años)
- Fecha de primera EDTC
- Causa pérdida:
 - Exitus
 - No acude a revisiones (perdido)
 - Traslado dentro de España
- Exitus:
- Fecha éxitus
- Edad éxitus
- Exitus relacionado con Drepanocitosis
- Causa exitus
 - Infección (sepsis, meningitis)
 - ICTUS Secuestro esplénico
 - STA
 - TPH por EICH
 - TPH otra causa
 - Cardiopatía
 - Hepatopatía
 - Nefropatía
 - Otra (especificar si es otra causa de éxitus) u otra causa
- Pérdida de seguimiento:
 - Por emigración a otro país
 - Por regreso al país de origen
 - Causa desconocida

5.4. Hoja de tratamiento

- Profilaxis penicilina
 - Fecha inicio penicilina
 - Continua profilaxis penicilina (Si/No)
 - Fecha fin penicilina
- Vitamina D profiláctica
 - Fecha inicio vitamina D
 - Continua con vitamina D (Si/No)
 - Fecha de fin vitamina D
- Hidroxiurea

- Fecha inicio hidroxurea
 - Continua con hidroxurea (Si/No)
 - Fecha fin hidroxurea
- Régimen transfusional o eritrocitaféresis
 - Fecha inicio régimen transfusional
 - Continúa con transfusiones (Si/No)
 - Fecha fin transfusiones
- Catéter central
 - Fecha colocación catéter central
 - Fecha retirada de catéter central
 - Tipo de catéter:
 - Reservorio con un puerto
 - Reservorio con 2 puertos
 - Tunelizado con 1 luz
 - Tunelizado con 2 luces
- Quelación
 - Fecha inicio quelación
 - Continúa con quelación (Si/No)
 - Fármaco quelación
 - Deferasirox
 - Deferiprona
 - Deferoxamina
 - Fecha fin quelación
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos
 - Fecha TPH
 - Resultado:
 - Quimerismo Completo
 - Quimerismo Mixto
 - Fallo del injerto
 - Reconstitución autóloga
 - EICH crónico (Si/No)
- Esplenectomía
 - Fecha esplenectomía
- Colectectomía
 - Fecha colectectomía
- Adenoidectomía y/o amigdalectomía
 - Fecha amigdalectomía y/o adenoidectomía
- Prótesis de cadera/hombro
 - Fecha de colocación de prótesis
- Otras cirugías.

5.5. Hoja de seguimiento (misma hoja de recogida de datos desde 2003 hasta 2018)

Pruebas complementarias en el año 20XX

- Ecografía doppler Transcraneal
 - Normal
 - Condicional

- Anormal
- No informativo
- RM cerebral
 - Normal
 - Patológica (especificar)
 - RM—hemorragia
 - RM—Infarto nuevo vaso
 - RM—Infartos lacunares
 - RM—Vasculopatía
- Angio-RM cerebral
 - Normal
 - Patológica (especificar):
 - Angio-RM—Oclusión si
 - Angio-RM—Estenosis grave > 75%
 - Angio-RM—Estenosis moderada 25-75%
 - Angio-RM—Estenosis leve <25%

Complicaciones en el año 20xx

El paciente ha tenido complicaciones en el año XXXX

- Accidente cerebrovascular agudo
- Aloinmunización
- Aplasia transitoria
- Crisis del cuadrante abdominal superior derecho
- Crisis vasooclusiva con ingreso
 - Nº de CVO en el año
- Doppler transcraneal anormal
- Fiebre sin foco
 - Nº de episodios de fiebre sin foco
- Germen aislado
 - Neumonoco
 - Meningococo
 - Salmonella
 - E coli
 - Staph aureus
 - Staph epidermidis
 - Otro
- Neurológico
- Alteración neurocognitiva
- Secuelas ACVA
- Osteomielitis
- Osteonecrosis
 - Fémur
 - Húmero
- Osteopenia
- Priapismo
- Retinopatía
- Secuestro esplénico
- Sepsis o meningitis
- Sd hiperhemolítico

- Sd torácico agudo
- Sordera
- Úlceras piernas
- Necesidad de ingreso en UCIP Si / No
- Necesidad de transfusión Si /No
- Necesidad de exanguinotransfusión Si / No

6. Criterios de calidad del Programa de Cribado Neonatal

Se han considerado como criterios de calidad del programa de cribado neonatal de Drepanocitosis (143):

- La edad en el momento de la primera visita a la Unidad Clínica de Referencia, la consulta de Hematología Infantil del HGUGM: inferior a 3 meses.
- La edad con la que se inicia la profilaxis con penicilina: a partir de los 3 meses.

7. Seguimiento de los pacientes

En la primera visita en la consulta de Hematología Infantil del HGUGM se inicia la educación sanitaria a los padres, se facilita un informe con las recomendaciones a seguir en caso de síntoma o signo de alerta, se toma una segunda muestra de sangre capilar al paciente y se sugiere el estudio a ambos padres para completar el consejo genético a la familia. Se realiza la prescripción de penicilina en la primera visita.

En la siguiente visita se entregan los resultados de la segunda muestra, se refuerza el consejo genético y se asegura la adherencia al tratamiento con penicilina.

Posteriormente el seguimiento clínico puede mantenerse en el centro de referencia HGUGM, o en un hospital de la CM que disponga de Hematología Pediátrica, más cercano al domicilio de los pacientes.

La profilaxis con penicilina se inicia desde los 3 meses hasta los 5 años en todos los pacientes y a partir de los 5 años, se mantiene en aquellos esplenectomizados o con antecedente de sepsis (17)(109). En la mayoría de los centros se recomienda mantener la profilaxis de por vida en los pacientes con fenotipo grave (HbSS y HbSβ⁰). Igualmente se indica la vacunación antigripal anual y se administran las vacunas frente a gérmenes encapsulados: la vacuna polisacárida 23-valente y la vacuna conjugada 7-valente frente al *Streptococcus pneumoniae*, estuvieron disponibles

desde el inicio del estudio en mayo 2003 y desde 2010 se dispuso de la vacuna conjugada 13-valente que sustituyó a la 7-valente. Todos los pacientes reciben la vacuna conjugada frente a *Haemophilus influenzae* (Hiberix®) y *Neisseria meningitidis C*. Desde finales de 2014 está financiada para grupos de riesgo, la vacunación frente a *Neisseria meningitidis B* (Bexsero®) y desde 2017 se recomienda la administración de la vacuna tetravalente frente a *Neisseria meningitidis A+C+W+Y* (Nimenrix®) (14,17,109). El seguimiento es trimestral hasta el año de vida, semestral hasta los 5 años y de forma anual posteriormente. En caso de ausencia a una de las citas, se realiza contacto telefónico y se envía una nueva citación, avisando a los trabajadores sociales y pediatras de Atención Primaria en caso de ausencias repetidas. De acuerdo con las guías, se indica en aquellos pacientes con fenotipo grave (HbSS, HbSβ⁰) evaluación mediante EDTC anual a partir de los 2 años, RM cerebral cada 4 años en pacientes asintomáticos y seguimiento rutinario por Neumología, Cardiología, Oftalmología, Otorrinolaringología.

La HU se recomienda en casos de CVO y/o STA recurrentes y tras la publicación del estudio BABY-HUG se ha ofrecido a pacientes asintomáticos a partir de los 9 meses tras informar de beneficios y riesgos a las familias. Se inicia régimen transfusional o EAF para la prevención primaria o secundaria de ictus o en caso de enfermedad de curso grave pese a tratamiento con HU.

Mediante técnica serológica, se realiza la determinación de los antígenos eritrocitarios en todos los niños al año de edad o previamente en caso de requerir transfusión: C, D, E, e, K, Fya, Jka, S y c. De forma rutinaria se transfunde con fenotipo parcialmente idéntico para Rh (C, c, D, E, e) y Kell (solo K y k). En caso de detectar un Ac, se transfunde con todo el fenotipo eritrocitario ampliado idéntico. En las mujeres menores de 40 años y niñas se transfunde siempre Rh y Kell completo compatible (144).

En caso de disponer de hermano HLA idéntico, desde el año 2000, se ofrece TPH de MO a partir de los 2 años de edad, que se realiza en esta cohorte de forma exclusiva en el centro de referencia clínica, el HGUGM.

Se diferencian dos tipos de acondicionamientos, ambos mieloablativos:

- Hasta diciembre 2014: busulfán iv (estándar en función del peso, entre 3,2 y 4,8 mg/kg/día, en dosis única cada 24 h, los días -9 al -6), alemtuzumab iv (0,1 mg/Kg/día, los días -8 al -6) y ciclofosfamida iv (50 mg/kg/día, los días -5 al -2).
- Desde enero 2015, se cambia a régimen de toxicidad reducida con: tiotepa (5 mg/Kg/12h, 2 dosis), fludarabina (40mg/Kg/24h, 4 días, del -6 al -3), treosulfán (14g/m²/24h, 3 días del -6 al -4) y ATG (*Thymoglobulin*®) (2,5 mg/Kg/24h x 3 días, del -4 al día -2).

Para la profilaxis de EICR se emplea:

- Hasta diciembre 2014: ciclosporina desde el día -1 y metotrexato (iv días +4 y +7).
- Desde enero 2015: micofenolato de mofetil desde el día -3 hasta el +35 y ciclosporina desde el -1.

Debido al elevado riesgo de complicaciones neurológicas y al fallo de injerto en los pacientes con ECF, se realizan transfusiones mensuales en los 3 o 4 meses previos al procedimiento. Desde enero 2015, se inicia o aumenta la dosis de HU en los 30 días antes del TPH para mantener los reticulocitos inferiores a $100.000/\text{mm}^3$. Durante el procedimiento y hasta el prendimiento se mantienen las plaquetas y la hemoglobina por encima de $50.000/\text{mm}^3$ y 11 g/dL respectivamente. Se emplea profilaxis antimicrobiana con fenitoína desde el inicio del acondicionamiento y se mantiene hasta la retirada del inhibidor de la calcineurina, si bien desde 2016, el fármaco de elección es el levetiracetam 15 mg/Kg/12h con mejor perfil de seguridad. Se evita la hipomagnesemia y se optimiza el tratamiento precoz de la HTA, manteniendo la tensión en los percentiles elevados de la normalidad. Desde enero 2015, se realiza junto con Nefrología Pediátrica una monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) como estudio previo al TPH. En todos los pacientes se coloca catéter tipo Port-a-Cath® (PAC) previo al inicio de transfusiones y dispositivo tipo Hickman® previo al acondicionamiento. Desde enero de 2015, en las niñas prepúberes se realiza preservación de tejido ovárico.

8. Definición de eventos

- **Crisis vasooclusiva (CVO):** episodios que precisan ingreso por dolor en extremidades, tórax, espalda o abdomen y no pueden explicarse por otro motivo (fractura, osteomielitis, apendicitis, colelitiasis, infiltrado pulmonar).
- **Dactilitis:** tumefacción de falanges, dorso de manos o pies por isquemia en los huesos de manos y /o pies. Se recoge el antecedente, aunque no haya precisado ingreso. La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea que se caracteriza por una menor resistencia ósea y conlleva mayor riesgo de padecer fracturas.
- **Osteoporosis:** fractura vertebral en ausencia de enfermedad local o de traumatismo de alta energía, sin importar el valor de la densidad mineral ósea o bien cuando el Z score es menor o igual a 2 desviaciones estándar con historia de ≥ 2 huesos largos fracturados a la edad de 10 años o ≥ 3 fracturas de huesos largos antes de los 19 años.

- **Osteopenia:** cuando existe baja densidad ósea (Z score ≤ -2 DS) sin historia personal de fracturas.
- **Síndrome del cuadrante abdominal superior derecho:** se define como dolor localizado en el hipocondrio derecho asociado a ictericia, hepatomegalia dolorosa, datos de colestasis en la analítica con o sin hipertransaminasemia. Incluye la colestasis intrahepática, el secuestro hepático y las complicaciones de la litiasis biliar.
- **Fiebre sin foco:** episodios de ingreso con diagnóstico de fiebre sin foco en su valoración inicial, pese a que se descubra origen del foco en los días posteriores (infección de orina, aislamiento de virus en muestra respiratoria etc). Sin embargo, se recogen como apartados independientes por su gravedad:
 - **Meningitis o sepsis.**
 - **Osteomielitis:** en la revisión de casos, se han excluido aquellos en los que la RM o la gammagrafía ósea ofrecía dudas y en los que el clínico no completaba el tratamiento antibiótico por la baja sospecha de infección subyacente.
- **Aplasia transitoria:** anemización respecto a la cifra basal de Hb acompañado de reticulocitopenia ($<50.000/\text{mm}^3$), que se puede acompañar de otra citopenia.
- **Secuestro esplénico:** descenso de al menos un 20% respecto a la cifra basal de Hb o hematocrito, acompañado de un aumento de tamaño del bazo de 2 cm o más. Existe reticulocitosis y puede ir acompañado de trombocitopenia.
- **Síndrome torácico agudo (STA):** presencia de un infiltrado pulmonar de nueva aparición en la radiografía de tórax acompañado de síntomas y signos respiratorios como dolor torácico, fiebre, taquipnea, tos, tiraje, sibilancias o hipoxemia.
- **Accidente cerebrovascular agudo (ACV):** Sd neurológico cuya sintomatología dura más de 24 horas, debido a isquemia o hemorragia cerebral. En el presente estudio, se han considerado pacientes sin antecedente de clínica pero con lesión isquémica de gran vaso en la RM cerebral.
- **Secuela del ACV:** se recogen tanto secuelas motoras como cognitivas.
- **Alteración neuropsicológica:** deterioro cognitivo tras valoración por Psicología sin antecedente previo de ACV.
- **Encefalopatía posterior reversible (PRES):** cuadro clínico que asocia cefalea, crisis epilépticas, alteración del nivel de alerta, pérdida visual u otro déficit focal generalmente

reversibles, así como alteraciones radiológicas en la sustancia blanca, especialmente en regiones parieto-témporo-occipitales (hipointensas en T1 y de hiperseñal en T2 y FLAIR). Las imágenes potenciadas en difusión suelen ser normales.

- **Aloinmunización:** producción de aloanticuerpos tras el antecedente de transfusión de concentrado de hematíes.
- **Síndrome hiperhemolítico:** hemólisis intravascular grave tras la transfusión de sangre, generalmente con Hb postransfusión inferior a la pretransfusional. La clínica suele sugerir una CVO. El estudio inmunohematológico puede ser negativo, o la sangre compatible no evitar la hemólisis.
- **Hipertensión arterial:** TA > p95 para la edad y sexo.
- **Hipertensión pulmonar:** TA en arteria pulmonar ≥ 25 mmHg medida por cateterismo cardiaco.
- **Priapismo:** erección mantenida y dolorosa producida por vasooclusión en la circulación venosa peneana e ingurgitación secundaria de los cuerpos cavernosos. Se recogen tanto aquellos episodios graves de > 2 horas como aquellos transitorios conocidos como *stuttering priapism*.
- En relación con las imágenes de RM cerebral y angio-RM cerebral, solo se han considerado lesiones relacionadas con la ECF: infarto isquémico arterial, infarto hemorrágico, trombosis venosa de seno, vasculopatía y Sd Moyamoya, infartos silentes y Sd de PRES. Otras lesiones como quistes aracnoideos, malformación Chiari I etc. no se han relacionado con esta patología.
 - Respecto a las alteraciones en la RM cerebral, se define como:
 - **Infarto de gran vaso:** áreas de encefalomalacia de > 1,5 mm en el territorio de una rama arterial o en un territorio limítrofe.
 - **Infartos silentes:**
 - **Leucoencefalopatía:** Lesiones en la sustancia blanca hiperintensas en T2 y FLAIR
 - Leve <5 mm
 - Moderada 5-15 mm
 - Grave > 15 mm

- **Infartos lacunares:** Los infartos lacunares se muestran hipointensos en la secuencia FLAIR, hiperintensos en T2 e hipointensos en T1. Tamaño menor a 5 mm.
- En relación con las lesiones de la angio-RM cerebral:
 - **Las estenosis** se clasifican en leve (25-49%), moderada (50-74%), severa: 75-99% y oclusión (> 99%).
 - **La vasculopatía Moyamoya:** estenosis progresivas e incluso oclusión de la porción terminal de ambas carótidas internas, que puede incluir a arterias cerebrales anteriores y medias, asociado a una red vascular anormal de vasos denominados de Moyamoya.
- No se ha realizado el recuento de los catéteres centrales flexibles colocados para tratamientos de corta duración ni de las complicaciones relacionadas con dichos dispositivos. Se han recogido **las complicaciones relacionadas con 2 tipos de catéteres** de duración intermedia o prolongada:
 - Catéter central con reservorio subcutáneo, tipo Port-a-cath® (PAC). Colocado en tratamientos prolongados o crónicos, cuando se precisa un uso intermitente del catéter. A su vez, se diferencian reservorios con una sola luz o puerto (PAC) o de doble luz (PAC-DL).
 - Catéter central parcialmente tunelizado que se emplea para un uso más continuado del mismo, en tratamientos de duración intermedia. Se dispone de catéter tunelizado de una luz (Broviac®) o de dos luces (Hickman®).

9. Aspectos éticos y de confidencialidad

El responsable del estudio es el HGUGM representado por la Sección de Hematología Pediátrica dentro del Servicio de Pediatría. El registro y el análisis de los datos fueron aprobados por el comité ético, por la fiscalía de menores y por la agencia española de protección de datos, y se encuentra auspiciado por la SEHOP.

Para la base de datos en SPSS, se ha realizado un procedimiento de anonimización por disociación, asignando a cada paciente un número único de identificación (ID).

10. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos ha sido realizado por el experto estadístico del Instituto de Investigación Sanitaria del HGUGM.

Los resultados se expresan en frecuencias y porcentajes para las variables nominales categorizadas y en medianas y percentiles (p) (25 y 75) para las variables cuantitativas. Se utiliza la prueba no paramétrica de Mann-Whitney en la comparación de variables cuantitativas por no tener distribución normal. Se consideran estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. Todos los datos se han analizado por medio del programa IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp., salvo las tasas acumuladas que se han calculado mediante EPIDAT versión 3.1 (enero 2006, Junta de Galicia, España).

V - RESULTADOS

1. Resultados y evaluación del programa de cribado neonatal

En el periodo de estudio desde el 1 de mayo de 2003 hasta el 1 de mayo de 2018, se han analizado un total de 1.048.222 cartones de papel filtro con sangre seca. En ese espacio de tiempo, en la CM se producen 1.038.324 nacimientos de un total de 6.820.411 en toda España (145,146). La cobertura del cribado neonatal en la población madrileña es del 100%, se analiza un número mayor de cartones al número de RN debido a que el Laboratorio de Cribado Neonatal recibe igualmente muestras de niños migrantes y adoptados.

De los 1.038.324 nacimientos, se detectan un total de 6886 RN con hemoglobinopatías en estado portador u homocigoto, de los que se excluyen 6662 por ser portadores sanos (fenotipo en el cribado neonatal: FAS, FAC, FAE, FAD, FAO, FAX) y 27 pacientes con otras hemoglobinopatías (fenotipo de Hb: F, FX, FC, FD, FE, FD, FO, FED, FEC, FOC) como se resume en el diagrama de flujo (Figura 21).

La Figura 22 resume el número de casos con ECF nacidos por año separado en los distintos fenotipos (HbSS, HbSC, HbS β^0 , HbS β^+) y el número total de RN de la CM por año (sombreado amarillo), con una mediana de RN/año de 69.364 (p25: 65.424; p75: 72.899), siendo 2008 el año con mayor número de nacimientos: 78.741. La línea continua azul representa el porcentaje de RN de madres de nacionalidad extranjera en la CM. La mediana es de 22,5% (p25: 21,1%; p75: 24,6%), siendo igualmente 2008 el año con mayor porcentaje de 27,0% (146).

De un total de 197 pacientes con sospecha de ECF tras el resultado de la HPLC en la prueba de cribado neonatal tras toma de la primera muestra (Hb: FS, FSC, FSA, FSE, FSD, FSO), finalmente 187 con confirmados tras su paso por consulta, como se objetiva en la Tabla 8.

Esto supone una mediana de 12 casos al año (p25: 10,2; p75: 14,7). La prevalencia neonatal de ECF en la CM en el periodo de estudio es de 0,18 por 1000 RN, es decir 1/5552 RN y la de portador de HbS es de 4,7/1000 o 1 por cada 213.

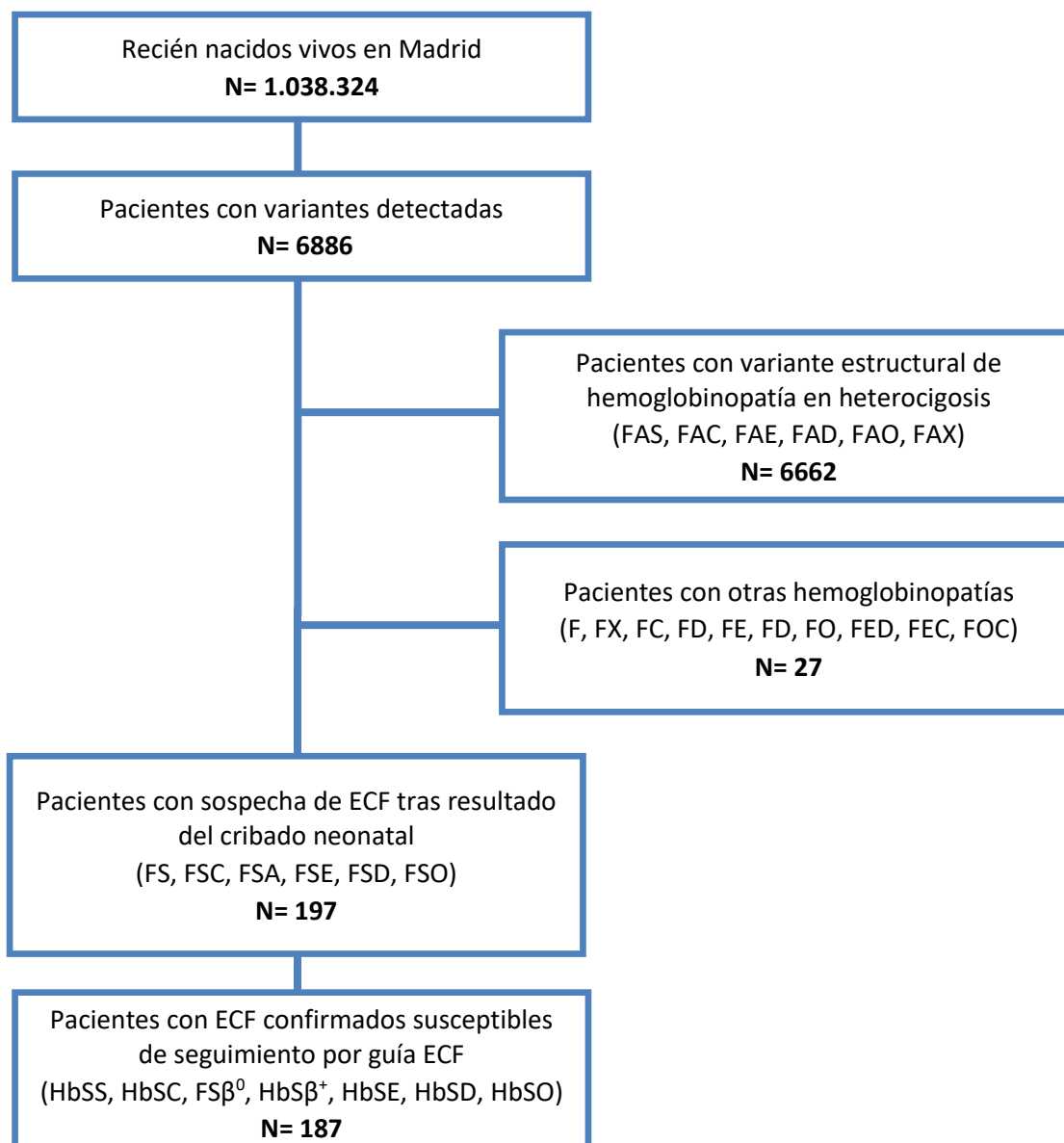


Figura 21. Diagrama de flujos del estudio de cribado neonatal de ECF en la CM en 15 años.



Figura 22. Número de casos con ECF anualmente desde el 1 de mayo de 2003 hasta el 1 de mayo de 2018 respecto al número de nacimientos en la CM. Porcentaje de RN de madre extranjera en la CM.

Tabla 8. Correlación casos de hemoglobinopatías significativas en el cribado y diagnóstico final en consulta. TM, talasemia mayor.

Resultado del cribado por HPLC sickle cell (Variant-BioRad®) tras 1ª muestra	Diagnóstico confirmado tras valoración en consulta (fenotipo adulto). Número de pacientes (%)					
	HbSS	HbSβ ⁰	HbSβ ⁺	HbSC	HbAS	Otras hemoglobinopatías (genotipo)
FS N = 159	151 (94,9%)	6 (3,8%)	2 (1,3%)			
FSA N = 10			1 (10%)		9 (90%)	
FSC N = 27				27 (100%)		
FSE N = 1						1 (HbS/Korle Bu) (100%)
FSO N = 0						
Total = 197	ECF confirmados: 187				Variables no susceptibles de seguimiento: 10	

La correlación entre el diagnóstico de ECF por cribado neonatal (HPLC con fenotipo FS, FSC, FSA, FSD, FSE, FSO) y el diagnóstico definitivo tras el estudio en consulta se muestra en la Tabla 8.

Nueve pacientes con fenotipo HPLC de HbFSA fueron diagnosticados como posiblemente afectados de la variante leve de ECF, HbSβ⁺; sin embargo, tras su paso por consulta y hacer una segunda extracción capilar para HPLC, se reclasificaron como portadores. Además un paciente presentó un fenotipo HbFSE por HPLC, siendo finalmente diagnosticado mediante estudio molecular del gen β-globina de doble heterocigoto HbS/Korle-Bu, que se comporta fenotípicamente como portador y por tanto no se ha contabilizado como enfermo (147). Estos resultados tras estudio en primera muestra arrojan un valor predictivo positivo de 95% y una especificidad del 99,9% (pacientes analizados 1.038.324) (Tabla 9).

Teniendo en cuenta la HPLC que se realiza en nueva muestra como método de confirmación, el valor predictivo positivo mejora a 99,5% puesto que los 9 pacientes FSA pasan a ser FAS y solo queda como falso positivo el paciente con HbS/Korle Bu.

En todos los pacientes se ha realizado EEF aproximadamente al año de vida, y en casos seleccionados estudio molecular de genes α y β-globina, sobre todo en caso de microcitosis,

para tipificar los pacientes dobles heterocigotos de HbS con un gen de β -Talasemia o para detectar la herencia de α -Talasemia asociada. En ningún caso se ha identificado un falso positivo o falso negativo respecto a lo notificado con la metodología del cribado de la CM (HPLC, repetido en primera muestra y HPLC en segunda muestra tomada en consulta).

En los 15 años de estudio, no se ha reportado ningún paciente nacido en la CM que no hubiese sido diagnosticado de ECF en el cribado neonatal y, por tanto, la metodología descrita para el cribado de ECF en la CM sugiere una sensibilidad del 100%, si bien, no se puede evaluar la existencia de falsos negativos.

Tabla 9. Valor del HPLC como técnica de cribado neonatal en primera muestra.

	Enfermos	Sanos	Suma
Cribado positivo	Verdaderos positivos 187	Falsos positivos 10	197
Cribado negativo	Falsos negativos 0	Verdaderos negativos 1.048.025	1.048.025
Suma	187	1.048.035	1.048.222

1.1. Criterios de calidad del Programa de Cribado Neonatal

Todos los pacientes con fenotipo de ECF en la primera muestra tomada para el cribado neonatal han sido vistos en la consulta de Hematología Infantil del HGUGM. La mediana de edad en el momento de la primera visita es de 35 días de vida (p25: 26 días; p75: 48 días). Solo 11 pacientes han sido valorados después del día +90, 9 de ellos entre los días +96 y +162. Este retraso fue debido en la mayoría de los casos a dificultades para localizar a las familias, generalmente por viajes intermitentes a sus países de origen. En uno de los casos (ID 194), aunque existía sospecha tras el primer resultado de la prueba del talón, la confirmación se retrasó debido a patología en periodo neonatal y transfusión de hematíes previo a la toma de muestra del talón. Tras repetir el cribado 3 meses después de la última transfusión, la paciente fue citada en el día +152 iniciando ese mismo día la penicilina.

Un único caso fue visto en la consulta del HGUGM a los 11,7 años de edad (ID 15), por imposibilidad para localizar a la familia a lo largo del primer año de vida. Tras su regreso del país de origen a la CM, la paciente fue diagnosticada de nuevo en Atención Primaria y remitida para seguimiento en otro hospital de la CM, iniciando Penicilina en el día +875 (2,3 años). La familia perdió de nuevo seguimiento, se recitó desde el HGUGM siendo valorada en consulta de dicho hospital a los 11,7 años donde sigue actualmente controles clínicos.

La mediana de edad de inicio de profilaxis con penicilina es de 66 días (p25: 61; p75:76). Solo 3 pacientes que se detallan a continuación nunca iniciaron penicilina:

- Un paciente fallecido en periodo neonatal debido a Cardiopatía (ID 28).
- Dos pacientes hermanos (ID 83 e ID 157) valorados en consulta a los 45 y 48 días de vida, en los que se prescribió la penicilina. Sin embargo, los padres rechazan el tratamiento sistemáticamente, niegan la enfermedad y tienen difícil adherencia al programa de seguimiento. Ambos se encuentran bien vacunados frente a gérmenes encapsulados.

En total 21 pacientes han iniciado penicilina más allá de los 90 días de vida: 9 de ellos entre los días 91 y 105 y 8 casos entre los días 120 y 162. Este retraso fue debido a una primera visita más tardía o bien a dudas en relación con la enfermedad o a la pauta de administración que se detectó en la siguiente visita. Los 4 pacientes restantes, que iniciaron la profilaxis más allá del día 162 de vida se detallan a continuación:

- Un paciente fue visto en consulta a los 23 días de vida, sin embargo, inició penicilina en el día 796 (2,2 años de edad) por rechazo de la familia a la enfermedad del paciente (ID 14).
- Una paciente valorada en consulta a los 48 días de vida, perdió el seguimiento y fue rediagnosticada a los 2,8 años tras ingreso por Sd febril y anemización hasta 5,8 g/dL de Hb, iniciando profilaxis tras el alta (ID 57).
- Un paciente fue visto en consulta a los 132 días de vida (4,5 meses) tras un viaje de la familia al país de origen. En ese momento se prescribió la penicilina, sin embargo, la familia regresó al país de procedencia en el África Subsahariana sin administrar la medicación profiláctica. De nuevo en Madrid al año y 3 meses de vida fue valorado de nuevo en consulta, iniciándose la penicilina; la familia refirió dudas en relación con la enfermedad y la medicación (ID 172).
- La paciente (ID 15) que inició penicilina en el día +875 de vida (2,3 años) ha sido detallada previamente en el apartado de retraso en la primera consulta.

2. Características de la cohorte

En los 15 años del programa del cribado, se han diagnosticado 187 pacientes con ECF, 151 con HbSS (80,8%), 6 con HbS β^0 (3,2%), 27 con HbSC (14,4%) y 3 con HbS β^+ (1,6%) (Figura 23). No ha nacido ningún paciente con HbSD^{Punjab}, HbSO^{arab} ni HbSE.

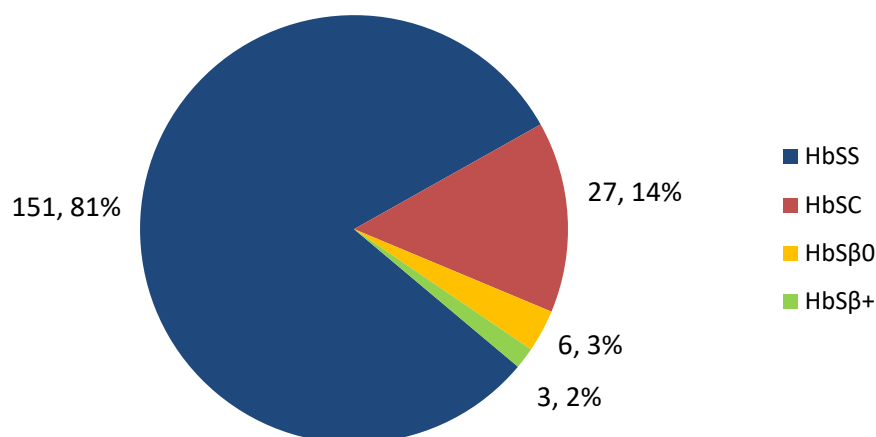


Figura 23. Distribución por fenotipos de los pacientes con ECF

Las características de los enfermos de Drepanocitosis están resumidas en la Tabla 10. Se ha diagnosticado α -talasemia asociada en 22/187 pacientes (11,7%) y déficit de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (6GPDH) en 5 pacientes (2,7%).

Con relación a la procedencia de los padres, cerca del 75% son originarios de África Subsahariana, principalmente Nigeria y Guinea Ecuatorial y 23% proceden de Latinoamérica, siendo el país mayoritario República Dominicana (19%) (Figura 24). No hay casos con familias originarias de India ni otro país de Asia. De los casos con padres nacidos en Europa, 2 pacientes con genotipo HbS β^0 tienen madres portadoras de β^0 Talasemia. Además, 2 pacientes con ACF (HbSS) tienen uno de los progenitores procedente de Rumanía y el otro de un país de África Subsahariana. A continuación, se detalla el listado de países de origen de padre y madre (Figura 24).

Origen materno:

- *África subsahariana:* Nigeria 60 (32,1%), Guinea Ecuatorial 54 (28,9%), Mali 9 (4,8%), Guinea Conakry 5 (2,7%), Camerún 1 (0,5%), República Democrática del Congo 1 (0,5%), Angola 1 (0,5%), Gambia 1 (0,5%), Gabón 1 (0,5%), Senegal 1 (0,5%), Zaire 1 (0,5%).
- *Magreb:* Marruecos: 4 (2,1%).

- *Latino América*: República Dominicana 37 (19,6%), Colombia 2 (1,1%), Perú 1 (0,5%), Ecuador 1 (0,5%), Guatemala 1 (0,5%), Venezuela 1 (0,5%).
- *Europa*: España 4 (2,1%), Rumanía 1 (0,5%).

Origen paterno:

- *África subsahariana*: Nigeria 63 (33,7%); Guinea Ecuatorial 48 (25,7%), Mali 9 (4,8%), Guinea Conakry 7 (3,7%), Camerún 3 (1,6%), República Democrática del Congo 2 (1,1%), Angola 1 (0,5%), Costa de Marfil 1 (0,5%), Gambia 1 (0,5%), Gabón 1 (0,5%), Sierra Leona 1 (0,5%), Senegal 1 (0,5%), Zaire 1 (0,5%).
- *Magreb*: Marruecos: 4 (2,1%).
- *Latino América*: República Dominicana 36 (19,2%), Colombia 2 (1,1%), Perú 1 (0,5%), Ecuador 1 (0,5%), Guatemala 1 (0,5%), Venezuela 1 (0,5%).
- *Europa*: España 1 (0,5%) (familia originaria de Guinea Ecuatorial), Rumanía 1 (0,5%).

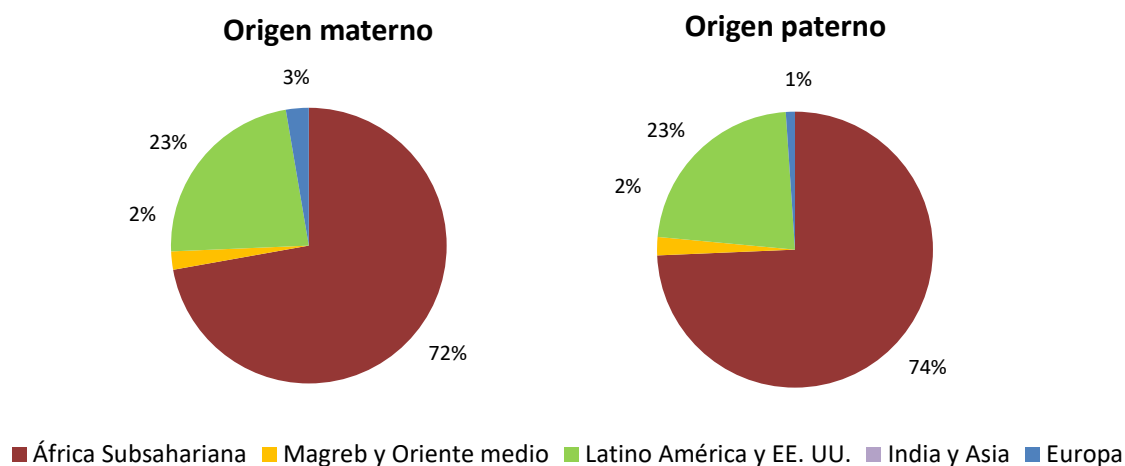


Figura 24. Origen de los progenitores.

Tabla 10. Características de la Cohorte Madrileña de Drepanocitosis del cribado neonatal

	HbSS N = 151 (80,8%)	HbSβ ⁰ N = 6 (3,2%)	HbSC N = 27 (14,4%)	HbSβ ⁺ N = 3 (1,6%)	Total N = 187	Mediana de seguimiento (p25-p75)
Características						
Sexo						
Hombre	85 (56,3%)	2 (33,3%)	19 (70,4%)	1 (33,3%)	107 (57,2%)	
Mujer	66 (43,7%)	4 (66,7%)	8 (29,6%)	2 (66,7%)	80 (42,8%)	
Alfa Talasemia	20 (13,2%)		2 (7,4%)	0	22 (11,7%)	
<i>Deleción 1 gen</i>	18		2			
<i>Deleción 2 genes</i>	2		0			
Déficit de G6PDH	3 (1,9%)	0	1 (3,7%)	1 (33,3%)	5 (2,7%)	
Estado						
1. Activo	109 (72,2%)	4 (66,6%)	14 (51,9%)	2 (66,7%)	129 (69%)	6,4 años (2,7-10,4)
2. Muerte	4 (2,6%)	1 (16,7%)	0	0	5 (2,7%)	2,0 años (0,4-6,1)
<i>Muerte relacionada ECF</i>	1	1			2	
3. Traslado dentro de España	6 (4%)	0	5 (18,5%)	0	11 (5,8%)	4,1 años (2,1-7,1)
4. Perdido	32 (21,2%)	1	8 (29,6%)	1	42 (22,4%)	2,6 años (0,9-6,2)
<i>4.1. Cambio de país en Europa</i>	7 (4,6%)	1	1	-	9 (4,8%)	4,8 años (1,9-6,3)
<i>4.2. Regreso a país de origen</i>	9 (5,9%)			-	9 (4,8%)	2,5 años (0,5-6,8)
<i>4.3. Destino desconocido</i>	16 (10,6%)	0	9 (33,3%)	1	26 (13,9%)	2,2 años (0,9-4,9)
Mediana de seguimiento (p25-p75)	5,2 años (2,0-9,2)	7,8 años (4,2-10,0)	4,2 años (1,4-7,6)	8,3 años (7,4-8,6)	5,3 años (2,0-8,9)	
Seguimiento (paciente/año)	875	46	134	24	1079	

Debido a que los pacientes con HbSβ⁰ se comportan de forma similar a los pacientes homocigotos (HbSS), para el análisis de eventos y de mortalidad se han agrupado como pacientes con fenotipo grave (HbSS/Sβ⁰). Los 3 pacientes con HbSβ⁺ se han tenido en cuenta para los cálculos de tasas y curvas de supervivencia de la cohorte global (N=187) pero no se han

analizado como grupo separado. De esta forma la descripción de la cohorte quedaría resumida en la Tabla 11.

Tabla 11. Descripción de la cohorte tras agrupar en pacientes con fenotipo grave (HbSS/HbSβ⁰) y pacientes con HbSC.

	HbSS/ HbSβ ⁰ N = 157 (84%)	HbSC N = 27 (14,4%)	Total N = 187
Sexo			
Hombre	87 (55,4%)	19 (70,4%)	107 (57,2%)
Mujer	70 (44,6%)	8 (29,6%)	80 (42,8%)
Alfa Talasemia			
<i>Deleción 1 gen</i>	20 (12,7%)	2 (7,4%)	22 (11,7%)
<i>Deleción 2 genes</i>	18	2	
Déficit de G6PDH	2	0	
	3 (1,9%)	1 (3,7%)	5 (2,7%)
Estado			
1. Activo	113 (72%)	14 (51,9%)	129 (69%)
2. Muerte	5 (3,2%)	0	5 (2,7%)
<i>Muerte relacionada ECF</i>	2		2
3. Traslado dentro de España	6 (3,8%)	5 (18,5%)	11 (5,8%)
4. Perdido	33 (21,0%)	8	42 (22,4%)
<i>4.1. Cambio de país en Europa</i>	8 (5,1%)	13	9 (4,8%)
<i>4.2. Regreso a país de origen</i>	9 (5,7%)		9 (4,8%)
<i>4.3. Destino desconocido</i>	16 (8,5%)		26 (13,9%)
Mediana de seguimiento (p25-p75)	5,3 años (2,0-9,2)	4,2 años (1,4-7,6)	5,3 años (2,0-8,9)
Seguimiento (paciente/año)	921	134	1079

El 69% (129 de 187) de los pacientes de la cohorte mantiene seguimiento activo en alguno de los hospitales de la CM con una mediana de seguimiento de 6,4 años (rango: 0,1-14,9 y percentiles 25: 2,7; p75: 10,4). Otros 11 pacientes (5,8%) están vivos y en seguimiento activo en otra Comunidad Autónoma, datos facilitados a través del REHem. De los 42 pacientes perdidos, 9 de ellos (21,4%) se están tratando en otros países de Europa: 5 en Reino Unido, 2 a Alemania,

1 en Francia y otro en Italia. Del resto de pacientes en los que se ha perdido el seguimiento, 9 de ellos comunicaron su regreso a país de origen, pero en los 26 casos restantes no se han conseguido datos ya que las familias no avisaron ni al Centro de Salud, ni a su Unidad Clínica de seguimiento. Se ha intentado el contacto con dichos pacientes mediante llamada telefónica reiterada y a través de Trabajo Social, sin éxito.

3. Mortalidad

A fecha del 1 de mayo de 2018, se han producido 5 fallecimientos, 3 de ellos no relacionados con la ECF (Tabla 12).

- Un paciente fallece por cardiopatía congénita a los 10 días de vida (ID 28).
- Dos pacientes fallecen por enfermedad metabólica congénita a los 8 y 23 meses de edad (ID 196, ID 100).

En relación con las muertes relacionadas con la ECF:

- Una paciente HbS β^0 fallece a los 3,4 años por una meningitis fulminante, aislándose *post mortem* en LCR un *Streptococcus pneumoniae* del serotipo 24F no incluido en la vacuna conjugada 13-valente. La familia reportó buen cumplimiento de la profilaxis con penicilina (ID 63), pero no pudo ser comprobado por no estar en vigor la prescripción electrónica.
- El otro paciente (ID 17), con fenotipo HbSS, fallece a los 9,3 años de edad en el día +51 del Alo-TPH de MO de hermano HLA idéntico, debido a EICR aguda grado IV.

No se produce ningún fallecido en pacientes con HbSC o HbS β^+ .

Con estos datos se obtiene una SG de 95% a los 15 años y una supervivencia relacionada con la enfermedad falciforme (SR-ECF) de 96,8% del conjunto de la cohorte (Figura 25).

Si se subdivide la cohorte en pacientes con fenotipo grave (HbSS/S β^0) y pacientes con HbSC, la SG son del 94,3% y 100% respectivamente y las SR-ECF es de 96,4% y 100% respectivamente (Figura 26).

La tasa de mortalidad relacionada con la ECF es de 0,19 (IC 95%: 0,02 - 0,67) por cada 100 casos-año en el total de la cohorte y de 0,22 en aquellos pacientes con fenotipo grave (IC 95%: 0,03 - 0,78) (Tabla 13).

Tabla 12. Fallecidos en la cohorte. EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda.

Causa de muerte	Número	Genotipo	Edad al fallecimiento
Muerte relacionada con la ECF			
Sepsis por <i>S. pneumoniae</i> (ID 63)	1	HbSβ ⁰	3,4 años
Trasplante de médula ósea (EICRa) (ID 17)	1	HbSS	9,3 años
Muerte no relacionada con la ECF			
Cardiopatía congénita (ID 28)	1	HbSS	10 días de vida
Enfermedad metabólica (ID 100)	1	HbSS	1,9 años
Enfermedad metabólica (ID 196)	1	HbSS	0,7 años

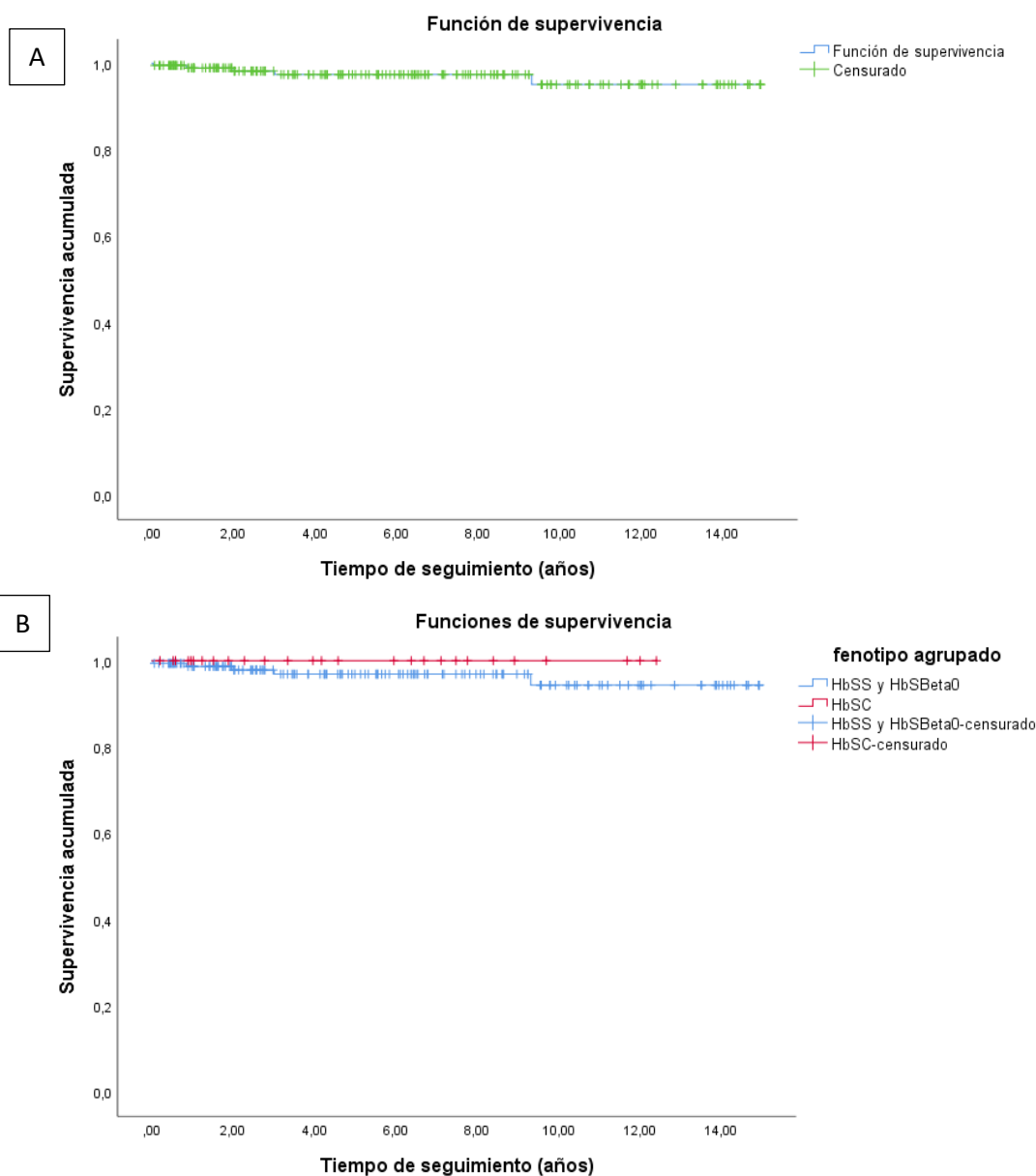


Figura 25. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global A: en el total de la cohorte madrileña de ECF (95%). B: Diferencia entre los pacientes con fenotipo grave, línea azul (94,3%) frente a aquellos con HbSC, línea roja (100%).

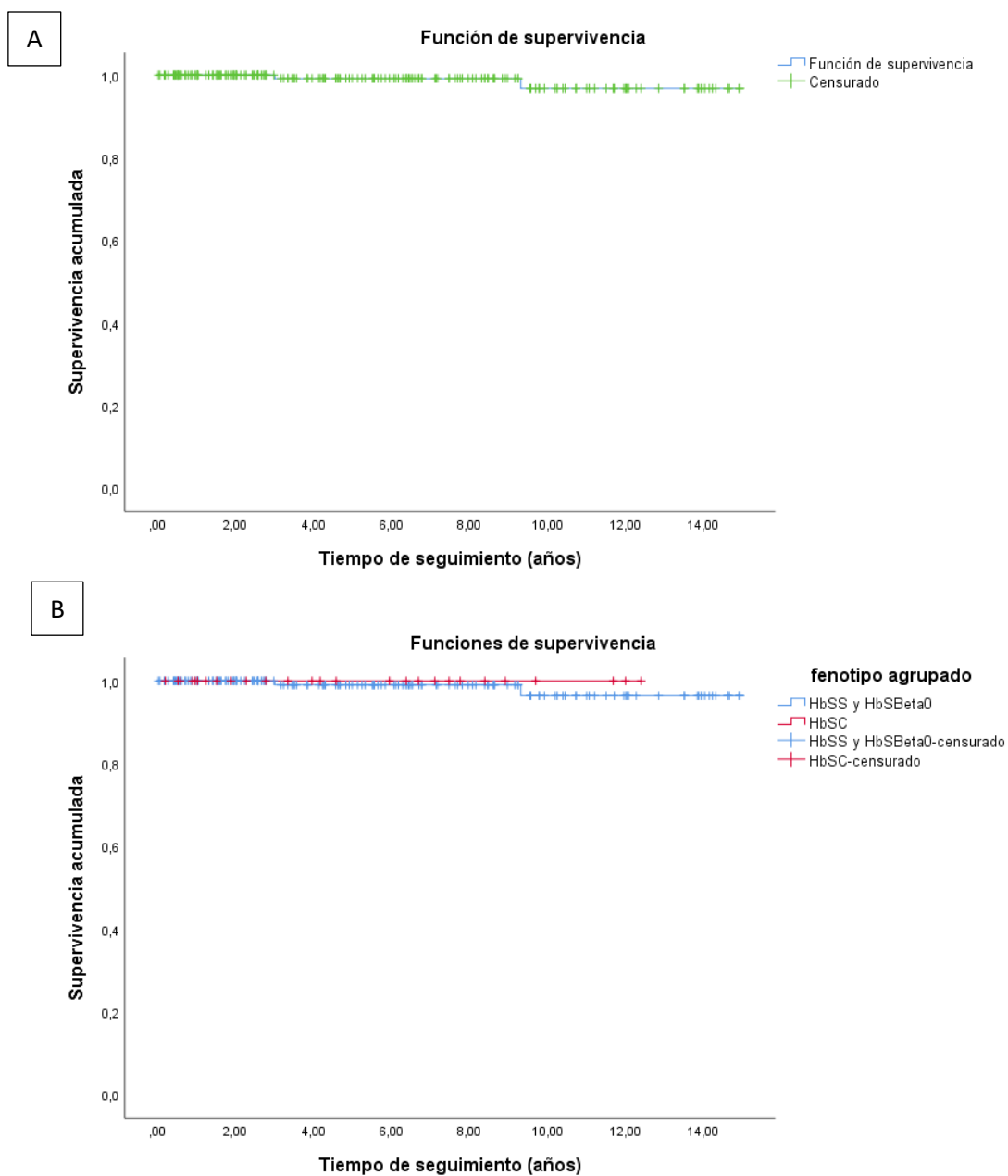


Figura 26. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia en relación con la enfermedad falciforme. A: en el conjunto de la cohorte madrileña (96,8%). B: Diferencia entre los pacientes con fenotipo grave, línea azul (96,4%) frente a aquellos con HbSC, línea roja (100%).

4. Eventos relacionados con la enfermedad falciforme en la cohorte

A continuación, se describen los principales eventos relacionados con la ECF expresados en tasa por cada 100 pacientes-año junto con el intervalo de confianza (IC) al 95% y las curvas de supervivencia libre de cada una de las complicaciones. Los pacientes con fenotipo grave (HbSS/S β^0) sufren mayor frecuencia de complicaciones que aquellos con HbSC como se objetiva en las siguientes tablas (Tabla 13, Tabla 14).

El evento más frecuente tanto en pacientes con fenotipo grave (HbSS/S β^0) como en pacientes con HbSC es el ingreso por fiebre sin foco, tasa de 46,1 (42,2-50,4), seguido de la CVO 39,4 (35,8-43,4) y el STA 14,2 (11,2-15,6) (Tabla 13).

No se han producido en el tiempo de estudio los siguientes eventos:

- Priapismo.
- Úlcera cutánea.
- Sordera.
- Retinopatía.
- Hipertensión pulmonar.

Tabla 13. Tasas acumuladas de eventos agudos y crónicos por cada 100 pacientes-año.

Tasa de complicaciones/100 pacientes-año (IC 95%)	HbSS y HbSβ ⁰	HbSC	TOTAL (HbSS, HbSβ ⁰ , HbS β ⁺ , HbSC)
Total de pacientes	157	27	187
Seguimiento pacientes/año	921	134	1079
Complicaciones agudas			
Fiebre sin foco	49,2 (44,8 - 53,9)	33,6 (24,5 - 44,9)	46,1 (42,2 - 50,4)
CVO	44,7 (40,5 - 44,3)	10,4 (5,7 - 17,5)	39,4 (35,8 - 43,4)
STA	14,2 (11,9 - 16,9)	8,9 (4,6 - 15,6)	13,2 (11,2 - 15,6)
Secuestro esplénico	3,2 (2,1 - 4,5)	0,8 (0,002 - 4,1)	2,8 (1,9 - 4,0)
Crisis aplásica	1,5 (0,8 - 2,6)	0	1,3 (0,7 - 2,2)
Osteomielitis	1,3 (0,7 - 2,3)	0	1,1 (0,6 - 1,9)
Primer ictus	0,54 (0,2 - 1,3)	0	0,46 (0,1 - 1,1)
Total ictus	0,87 (0,4 - 1,7)	0	0,74 (0,3 - 1,5)
Sepsis	0,54 (0,2 - 1,3)	0	0,46 (0,01 - 1,1)
Muerte relacionada con ECF	0,22 (0,03 - 0,78)	0	0,19 (0,02 - 0,67)
Muerte (todas las causas)	0,54 (0,18 - 1,27)	0	0,46 (0,15 - 1,08)
Complicaciones crónicas			
Litiasis biliar	1,4 (0,7 - 2,4)	0,7 (0,002 - 4,2)	1,3 (0,7 - 2,2)
Osteonecrosis	0,33 (0,07 - 0,95)	0	0,28 (0,06 - 0,81)
Priapismo	0	0	0
Úlceras cutáneas	0	0	0
Hemorragias vítreas	0	0	0

Tabla 14. Número de pacientes afectados y supervivencia libre de cada una de las complicaciones a los 15 años.

Tasa de complicaciones/100 pacientes-año (IC 95%)	Nº pacientes HbSS/HbSβ ⁰ afectados (%)	Supervivencia libre de evento en pacientes HbSS/HbSβ ⁰	Nº de pacientes HbSC afectados (Supervivencia libre de evento)	Supervivencia libre de evento en pacientes HbSC
Total de pacientes	157		27	
Seguimiento pacientes/año	921		134	
Complicaciones agudas				
Fiebre sin foco	112 (71,3%)	14,9%	14 (51,8%)	26,1%
CVO	89 (56,7%)	22%	3 (11,1%)	35%
STA	70 (44,6%)	24,5%	6 (22,2)	68,1%
Secuestro esplénico	29 (18,5%)	75%	1 (3,7%)	93,8%
Crisis aplásica	14 (8,9 %)	67,4%	0	100%
Osteomielitis	9 (5,7%)	82,3%	0	100%
Primer ictus	5 (3,2%)	90,7%	0	100%
Sepsis	5 (3,2%)	88,1%	0	100%
Muerte relacionada con ECF	2 (1,3%)	96,4%	0	100%
Muerte (todas las causas)	5 (3,2%)	94,3%	0	100%
Complicaciones crónicas				
Litiasis biliar	13 (8,3%)	77%	1 (3,7%)	75%
Osteonecrosis	3 (1,9%)	88.4%	0	100%
Priapismo	0	100%	0	100%
Úlceras cutáneas	0	100%	0	100%
Hemorragias vítreas	0	100%	0	100%

4.1. Fiebre sin foco

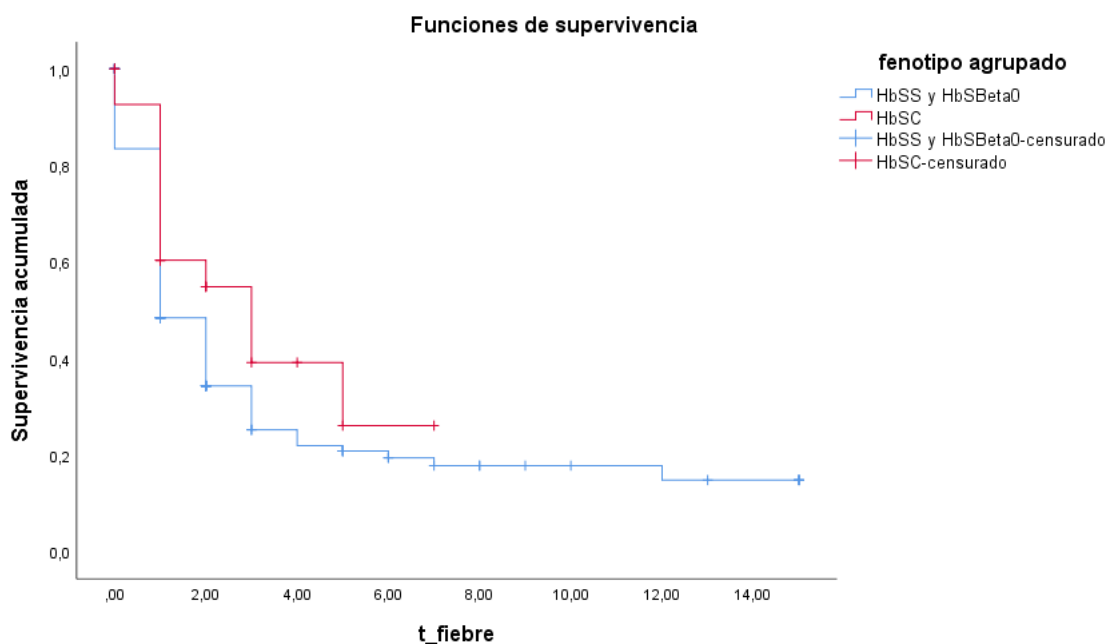


Figura 27. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de ingreso por fiebre sin foco (14,9% en HbSS/S β^0 y 26,1% en HbSC).

La fiebre sin foco es el evento más frecuente en la población con ECF, tanto en los pacientes con fenotipo grave como en los pacientes con HbSC. Se producen un total de 498 ingresos por fiebre sin foco (453 en pacientes con HbSS/S β^0 y 45 en pacientes con HbSC) con una tasa global de 46,1 (42,2-50,4) (Tabla 13).

La supervivencia libre de episodios de fiebre sin foco a los 15 años en pacientes con HbSS/S β^0 y pacientes con HbSC es de 14,9% y 26,1% respectivamente (Figura 27). Las medianas de edad en el momento del primer episodio de fiebre sin foco en pacientes con HbSS/S β^0 y HbSC son, 1 (p25: 0,68; p75: 1,32) y 3 años (p25: 0,79; p75: 5,21) respectivamente.

4.2. Sepsis, meningitis o bacteriemias

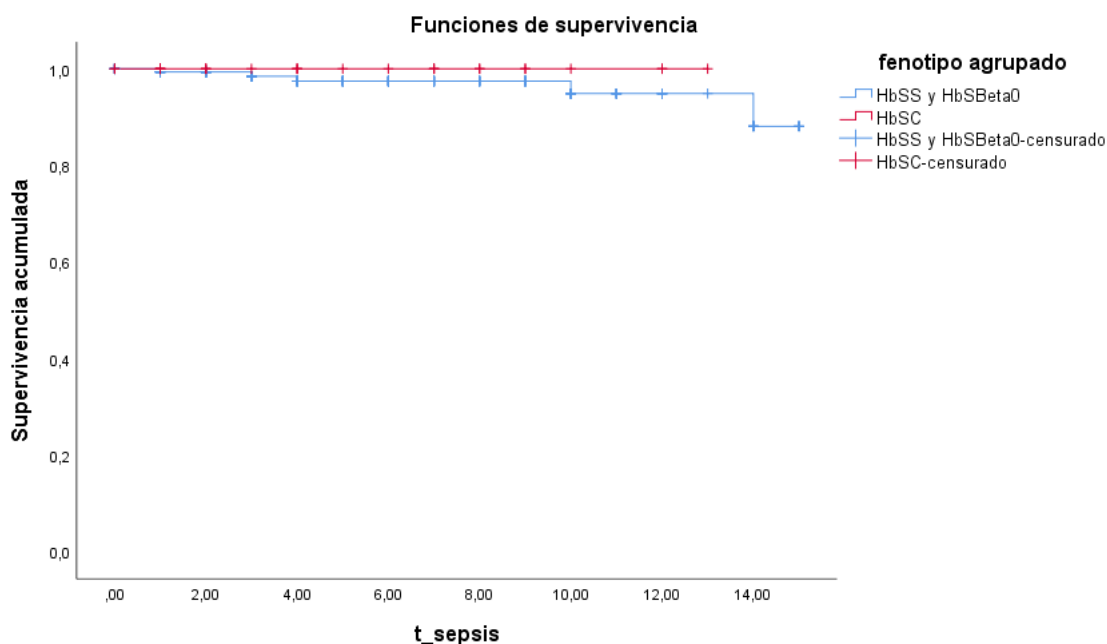


Figura 28. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de sepsis, meningitis o bacteriemias (88,1% en HbSS/S β ⁰ y 100% en HbSC).

Se producen en total 5 infecciones de riesgo vital, todas ellas en pacientes con fenotipo grave HbSS o HbS β ⁰ siendo la supervivencia libre de sepsis o meningitis en esta población de 88,1% a los 15 años de vida (Tabla 15, Figura 28). Pese a la correcta vacunación y profilaxis con penicilina, se produce un caso fatal de enfermedad neumocócica invasora por un serotipo no vacunal de *Streptococcus pneumoniae*. La paciente ID 153, sufre a los 2,3 años un episodio de fiebre y STA sin precisar soporte respiratorio ni hemodinámico, con aislamiento del serotipo 9N de *Streptococcus pneumoniae* en sangre, serotipo incluido en la vacuna polisacárida 23-valente y que la paciente todavía no había recibido (Tabla 15).

Cabe destacar la persistencia del riesgo infeccioso tras el TPH de MO, especialmente en el periodo de tiempo en el que no se ha revacunado el paciente. En nuestra cohorte se producen 2 sepsis pos-TPH, la paciente ID 27, sufre una meningitis por Neumococo en el décimo mes posterior al TPH, todavía con medicación inmunosupresora (tacrólimus) y sin revacunar; la evolución fue favorable, pero persiste una sordera neurosensorial moderada bilateral. La paciente ID 10 sufre una sepsis en probable relación con *Salmonella* aislada en el coprocultivo (hemocultivos sin aislamiento), que precisó ingreso en UCIP durante 4 días para soporte inotrópico con 2 fármacos.

Tabla 15. Sepsis, bacteriemias y meningitis en pacientes de la cohorte. Tto: tratamiento. NorA: noradrenalina. LSD: lóbulo superior derecho. PCR: reacción en cadena de la polimerasa. LCR: líquido cefalorraquídeo. HC: hemocultivo. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Paciente (ID, sexo, fenotipo y edad)	Evento	Germen aislado	Ingreso en UCIP	Vacunaciones y profilaxis con penicilina	Fecha y edad de último seguimiento
ID 10 Mujer HbSS 10,3 años	Sepsis	<i>Salmonella</i> Grupo D en coprocultivo. HC negativos	Si, 4 días. Precisó dopamina y NorA. Evolución Favorable	+2,5 pos-TPH. Tto: penicilina. Revacunada tras TPH con Prevenar 13 [®] y Pneumovax23 [®] Frente a Hib y Meningococo C.	01/05/2018 14,9 años TPH: 7,8 años
ID 27 Mujer HbSS 13,3 años	Meningitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> en LCR (PCR). Cultivo negativo (serotipo desconocido)	Si, 3 días. Evolución favorable, pero sordera neurosensorial bilateral moderada.	Mes +9 pos-TPH. Tto: tacrólimus, penicilina. No revacunación pos- TPH.	01/05/2018 (13,5 años) TPH: 12,4 años
ID 63 Mujer HbSβ ⁰ 3,4 años	Sepsis/ Meningitis fulminante	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 24F en cultivo de LCR, sensible a penicilina. (necropsia)	Sepsis fulminante. Fallecimiento a su llegada al hospital.	Tto: penicilina. Vacunada con Prevenar7 [®] y Pneumovax23 [®] + posterior Prevenar13 [®] . También frente a Hib y Meningococo C	28/10/2010 (3,0 años)
ID 131 Varón HbSS 1,2 años	Meningitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a penicilina en hemocultivo y cultivo de LCR (serotipo desconocido)	Si, 2 días. Evolución Favorable	Tto: penicilina. Vacunado con Prevenar 13 [®] y frente a Hib y Meningococo C. No puesta Pneumovax23 [®]	01/05/2018 (5,5 años) TPH: 5,3 años
ID 153 Mujer HbSS 2,3 años	Bacteriemia y STA (consolidación en LSD)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 9N en hemocultivo sensible a penicilina	No precisó. Evolución Favorable	Tto: penicilina. Vacunada solo con Prevenar 13 [®] y frente a Hib y Meningococo C. No puesta Pneumovax23[®]	01/05/2018 (3,5 años)

4.3 Afectación ósea en la ECF

4.3.1 Dactilitis

La dactilitis se produce en 35 pacientes, todos ellos con fenotipo grave y con una edad mediana en el primer episodio de dactilitis de 306 días de vida (p25: 200,5; p75: 449). La supervivencia libre de esta complicación a los 15 años en los pacientes con HbSS/S β^0 es de 68% (Figura 29).

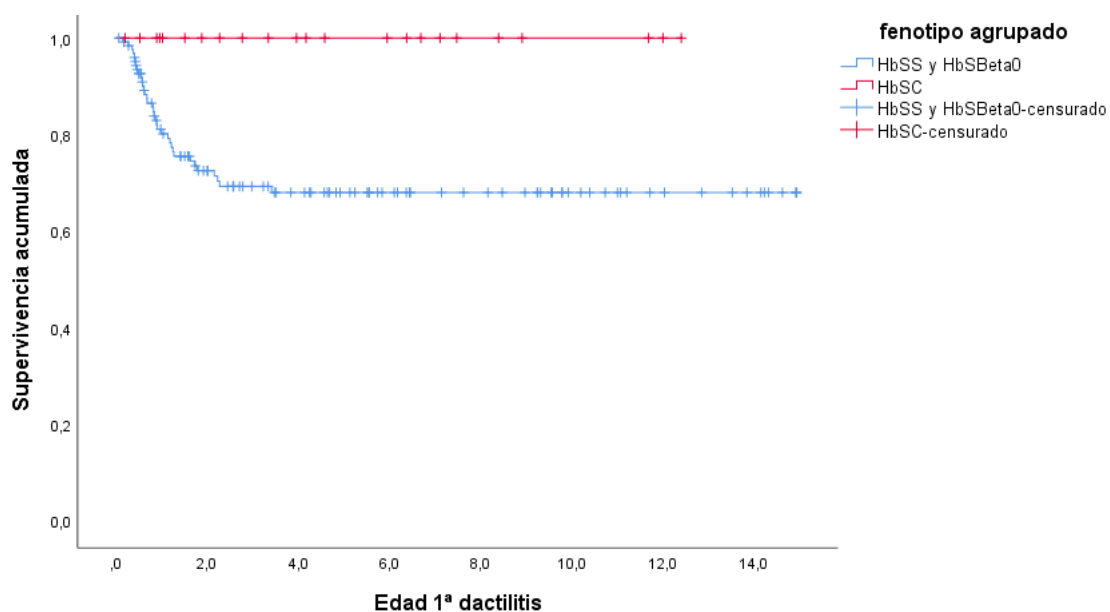


Figura 29. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de dactilitis (68% en HbSS/S β^0 y 100% en HbSC).

4.3.2. Crisis vasooclusiva

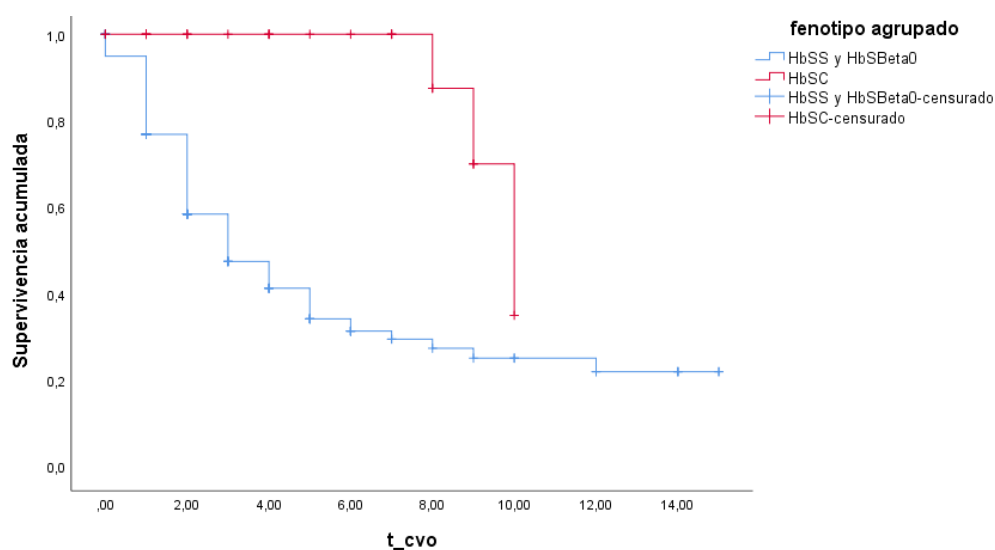


Figura 30. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de CVO (22% en HbSS/S β^0 y 35% en HbSC).

En total 92 de 187 pacientes (49,2%) sufren al menos una CVO, 89 con fenotipo grave ($HbSS/S\beta^0$) y 3 con $HbSC$, siendo la supervivencia libre de CVO de 22% y 35% y la mediana de edad para la primera CVO de 3 y 10 años respectivamente (Figura 30). La población con $HbSC$ sufre esta complicación con una frecuencia 4 veces menor que los pacientes con fenotipo grave, siendo la tasa de CVO por cada 100 pacientes-año de 10,4 (IC95%: 5,7-17,5) en los dobles heterocigotos SC frente a 44,7 (IC95%: 40,5-44,3) en los pacientes $SS/S\beta^0$ (Tabla 13).

Una paciente suma 26 CVO en sus 12 años de vida y presenta como complicación a las CVO repetidas varios aplastamientos vertebrales sin osteopenia en las densitometrías óseas, tal y como se objetiva en las imágenes de radiografía simple anteroposterior y lateral de columna lumbar (Figura 31).



Figura 31. ID 41. Radiografía anteroposterior y lateral de columna lumbar donde se muestra la morfología bicóncava de los cuerpos vertebrales lumbares por el hundimiento de los platillos vertebrales superior o inferior o vértebra de pez, en paciente con anemia falciforme.

4.3.3. Osteomielitis

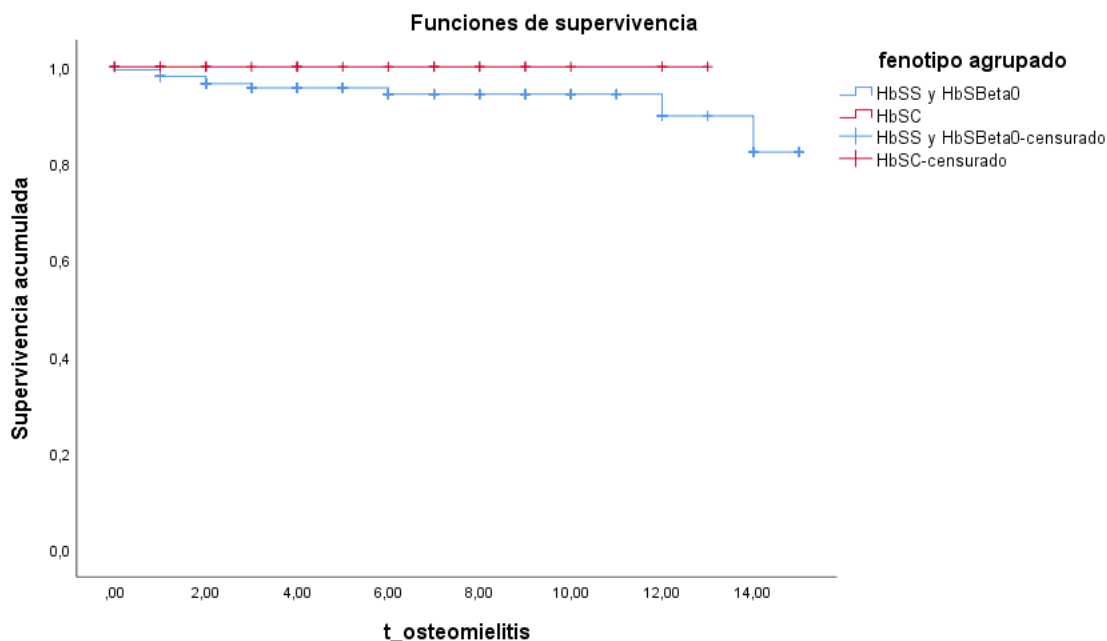


Figura 32. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de osteomielitis (82,3% en HbSS/S β ⁰ y 100% en HbSC).

De los 14 casos iniciales de posibles osteomielitis recogidos en la base de datos, 5 casos han quedado excluidos tras revisión retrospectiva de las historias clínicas ya que los pacientes no completaron el tratamiento antibiótico por la baja sospecha de su médico responsable.

En total, 9 pacientes sufren osteomielitis (5 varones), con una mediana de edad de 1,9 años (p25: 0,7; p75: 9,0) (Tabla 16). Dos pacientes (ID 19, 59) presentan un segundo episodio de osteomielitis al mes y medio y a los 4 meses del episodio inicial, respectivamente. Una paciente (ID 188) sufre afectación multifocal pese a tratamiento intravenoso correcto: inicialmente del segundo metacarpiano derecho y a las 72 horas del primer metatarsiano derecho.

Los huesos afectados con mayor frecuencia son fémur, seguido de huesos de mano y pie (metacarpos, metatarso, huesos del carpo o tarso). Precisan drenaje quirúrgico 6 de los 9 pacientes, en ocasiones de forma reiterada por evolución tórpida como el paciente ID 173 (Figura 33). Solo se obtuvo aislamiento microbiológico en 4 pacientes: la *Salmonella no typhi* fue el único germen aislado, en 3 pacientes tras cultivo del material purulento obtenido con el drenaje quirúrgico de absceso de partes blandas o subperióstico, en el cuarto caso por hemocultivo positivo para *Salmonella*. En los otros 5 pacientes, el diagnóstico se realizó por sospecha clínica y prueba de imagen diagnóstica, bien RM, gammagrafía ósea con Tecnecio-99

o ecografía ósea. En 2 de los 5 pacientes, no se consiguió detectar la etiología pese a cultivo del absceso subperióstico tras drenaje quirúrgico.

La supervivencia de libre de osteomielitis en pacientes con HbSS y HbS β^0 es de 82,3%. No se produce ninguna osteomielitis en pacientes con HbSC (Figura 32).

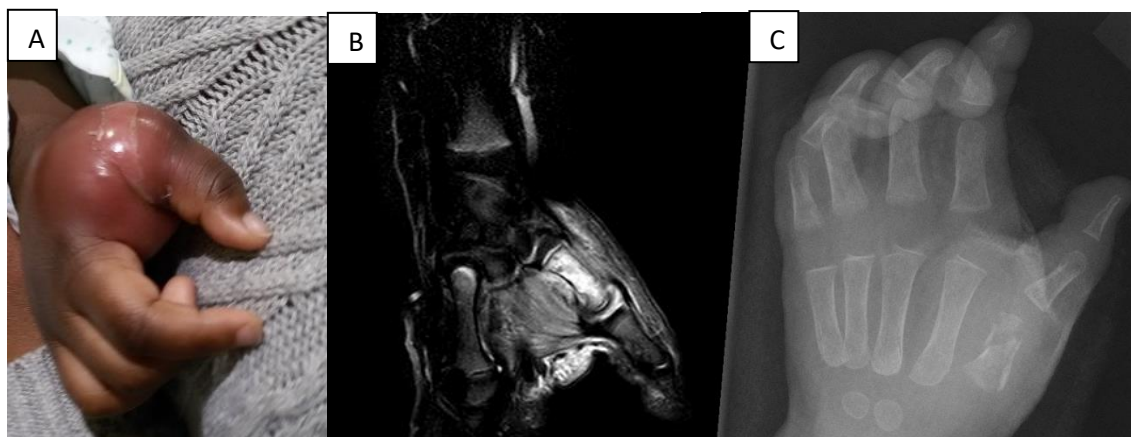


Figura 33. Paciente ID 173. A. Osteomielitis por *Salmonella* grupo B en primer metacarpiano derecho asociando absceso de partes blandas.

B. Secuencia T2 SPIR coronal donde se muestra marcada hiperintensidad de señal del primer metacarpiano y de las partes blandas adyacentes. Solución de continuidad en la cortical con formación de fístula hasta el plano cutáneo (no mostrada en imagen).

C. Radiografía de mano del mismo paciente 15 días después, donde se muestra la lesión lítica afectando al primer metacarpiano asociado a una fractura patológica.

Tabla 16. Pacientes de la cohorte con diagnóstico de osteomielitis. M: mujer, V: varón, D: derecho, I: izquierdo, HC: hemocultivo, RM: resonancia magnética, GG: gammagrafía ósea, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Paciente (ID, sexo y edad)	Hueso afecto	Germen aislado	Prueba diagnóstica Evolución	Fecha último seguimiento y edad
ID 8 Varón, 12,2 años HbSS	Tuberosidad tibia I	Ninguno	GG ósea. Buena evolución.	01/05/2018 14,9 años
ID 16 Varón 13,3 años HbSS (-α/- α)	Diáfisis fémur I	Ninguno	GG ósea. Buena evolución.	01/05/2018 14,6 años
ID 19 Varón 3,0 años HbSβ ⁰	Rama pubiana I 4 meses después: rama pubiana D	Ninguno Ninguno	RM y GG ósea. RM y GG ósea.	01/05/2018 14,2 años
ID 22 Mujer 1,9 años HbSS	Diáfisis fémur I	Ninguno.	RM. Precisó drenaje de absceso partes blandas (muslo) y a los 6 días drenaje subperióstico de fémur I.	01/06/2010 6,1 años
ID 27 Mujer 0,7 años HbSS	Huesos carpo D	<i>Salmonella sp</i> en exudado	GG ósea. Dactilitis complicada con absceso, precisó drenaje quirúrgico.	01/05/2018 13,5 años
ID 59 Mujer 1,9 años HbSS	Hueso iliaco dcho. 1,5 meses después: fémur y calcáneo I	<i>Salmonella sp</i> en HC. Ninguno	RM y GG ósea. Drenaje de absceso subperióstico. RM y GG ósea.	01/05/2018 10,9 años
ID 62 Varón 5,8 años HbSS	Diáfisis femoral I	Ninguno	Diagnóstico por ecografía (extenso absceso subperióstico). Drenaje de absceso subperióstico.	01/06/2018 10,7 años
ID 173 Varón 0,7 años HbSS	1er metacarpiano D	<i>Salmonella grupo B</i> en exudados	Ecografía y RM. Precisó drenaje de partes blandas inicial y a las 72 horas, así como 3ª intervención a los 10 días con incisión ósea por evolución tórpida. Buena función final de la pinza en mano D.	01/05/2018 2,0 años
ID 188 Mujer 0,4 años HbSS	2º metacarpiano D 1er metatarsiano D	<i>Salmonella grupo C</i> en ambos exudados	Ecografía y RM de cuerpo completo. Drenaje de metacarpiano A las 72 h, aparición de nuevo foco en 1er metatarsiano D precisando igualmente drenaje.	01/05/2018 0,7 años

4.3.4. Osteonecrosis

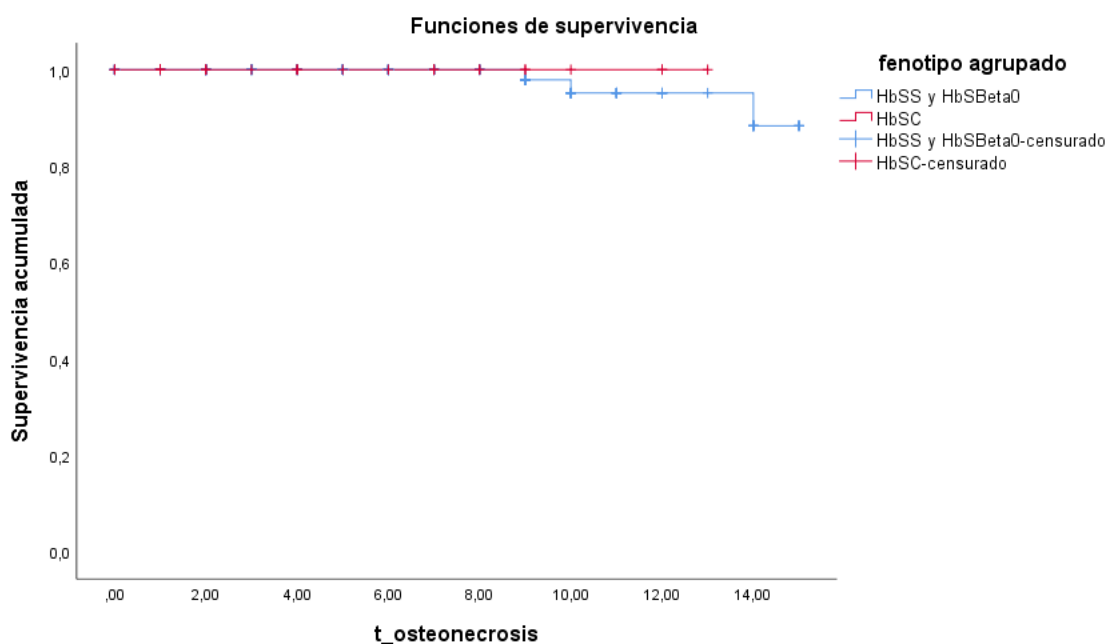


Figura 34. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de osteonecrosis (88,4% en HbSS/S β ⁰ y 100% en HbSC).

De los 187 pacientes de la cohorte, 3 de ellos sufren osteonecrosis, todos ellos con fenotipo grave. La supervivencia libre del evento osteonecrosis es 88,4% en los pacientes con HbSS y HbS β ⁰ (Figura 34). La tasa de osteonecrosis por 100 pacientes-año es de 0,33 (IC 95%: 0,07-0,95) (Tabla 14).

Los 3 casos se describen en la Tabla 17, la articulación afecta en todos ellos es la cabeza de fémur, en ningún caso de forma bilateral. La edad mediana de presentación en nuestra cohorte de 9,9 años (máximo 12,8, mínimo 9,8). Hasta la fecha de último seguimiento todos ellos han tenido solo tratamiento conservador, de reposo. En una paciente (ID 41) la osteonecrosis se ha resuelto en la RM de control realizada al año y medio, sin embargo, en el paciente ID 16, persiste aplanamiento de la cabeza femoral (Figura 35).

Tabla 17. Pacientes de la cohorte con osteonecrosis. D: derecho. I: izquierdo, RM: resonancia magnética, Rx: radiografía simple.

Paciente (ID, sexo, edad y fenotipo)	Localización	Diagnóstico	Descripción	Tratamiento	Evolución	Edad y fecha última consulta
ID 16 Varón 12,8 años HbSS (- α /- α)	Cabeza fémur D	Rx y RM	Aplanamiento de cabeza femoral I (50% superficie articular)	Conservador	Persiste aplanamiento cabeza de fémur con lesión osteocondral	01/05/18 14,6 años
ID 41 Mujer 9,8 años HbSS (α α / α α)	Cabeza fémur I	RM	No deformidad	Conservador	Sin clínica. Resolución en la RM.	01/05/18 12,0 años
ID 57 Mujer 9,9 años HbSS (α α / α α)	Cabeza fémur I	Rx y RM	Leve aplanamiento en margen anterior de cabeza femoral	Conservador	Pendiente RM de control	01/05/18 11,1 años

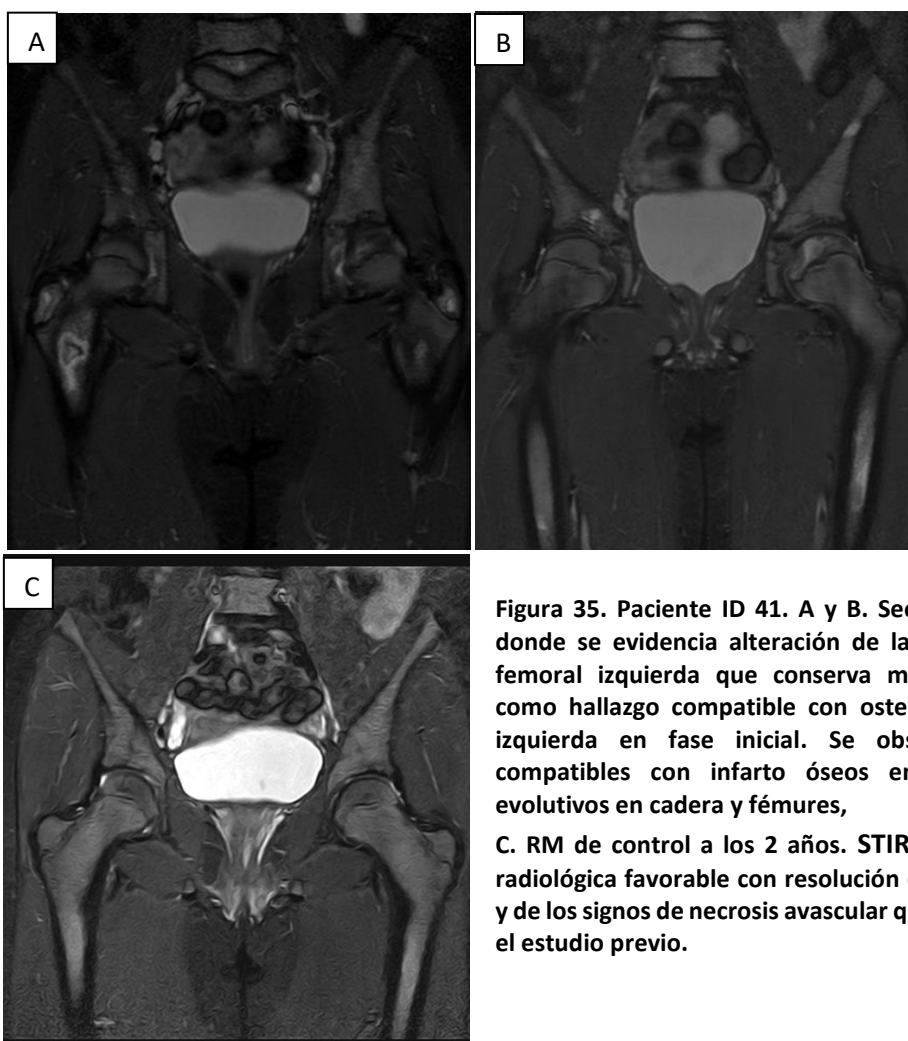


Figura 35. Paciente ID 41. A y B. Secuencia STIR coronal donde se evidencia alteración de la señal de la epífisis femoral izquierda que conserva morfología y tamaño como hallazgo compatible con osteonecrosis de cadera izquierda en fase inicial. Se observan otras áreas compatibles con infarto óseos en distintos estados evolutivos en cadera y fémures,

C. RM de control a los 2 años. STIR coronal. Evolución radiológica favorable con resolución de los infartos óseos y de los signos de necrosis avascular que se visualizaban en el estudio previo.

4.3.5. Osteopenia

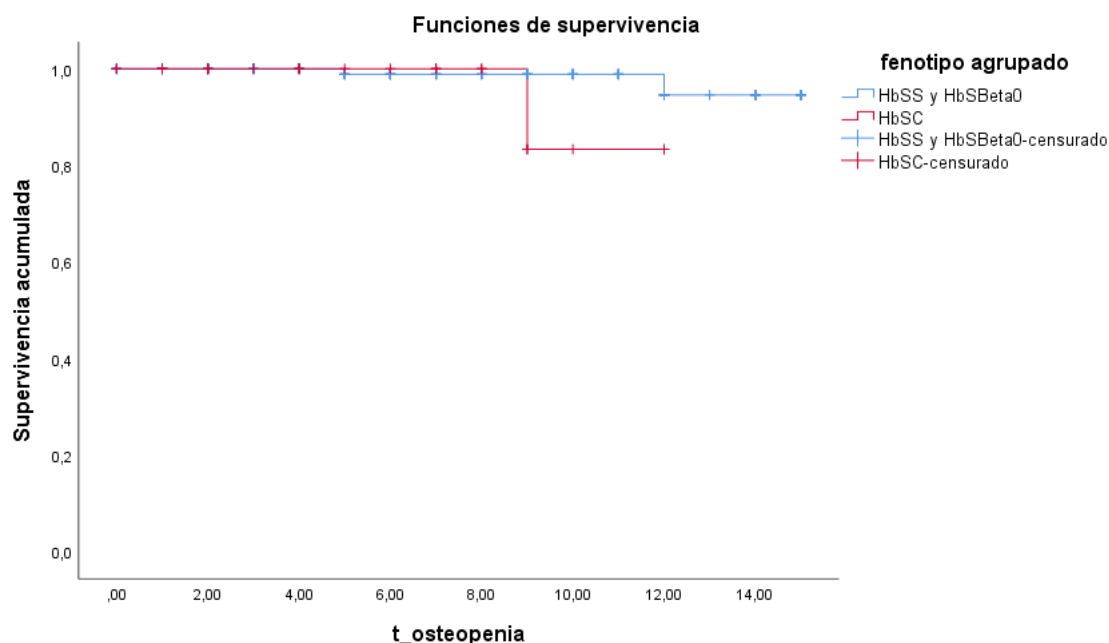


Figura 36. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de osteopenia (94,6% en HbSS/S β ⁰ y 83,3% en HbSC).

En los 15 años de estudio, 3 pacientes presentan osteopenia, 2 pacientes con HbSS y 1 paciente con HbSC. Ninguno de ellos ha presentado fractura y por tanto de acuerdo con las últimas definiciones, no se considera osteoporosis (Tabla 18).

Tabla 18. Osteopenia en la cohorte neonatal de Drepanocitosis de Madrid

Paciente (ID, sexo, edad y fenotipo)	Z score de la DMO	DMO previa Z-score (Edad)	DMO posterior Z-score (Edad)	Tratamiento con vitamina D Edad inicio-fin	Fecha y edad de último seguimiento
ID 21 Mujer 13,6 años HbSS	- 2,4	-1,6 (12,5 años)	--	Vit D (800 UI/24h): 11,6 años Vit D (1600 UI/24h): 13,6 – continúa	01/05/18 14,0 años
ID 34 Varón 6,8 años HbSC	- 2,8	--	- 2,6 (7,6 años) - 0,5 (8,5 años) + 2,1 (11,6 años)	Vit D/Ca (400 UI/500mg/24h): 6,8 años – continúa	01/05/18 12,4 años
ID 135 Varón 5,4 años HbSS	- 2,5	No	+ 2,1 (6,2 años) (2,1)	Vit D (800 UI/24h): 0,3 años – continúa	01/05/18 5,3 años

4.4. Síndrome torácico agudo

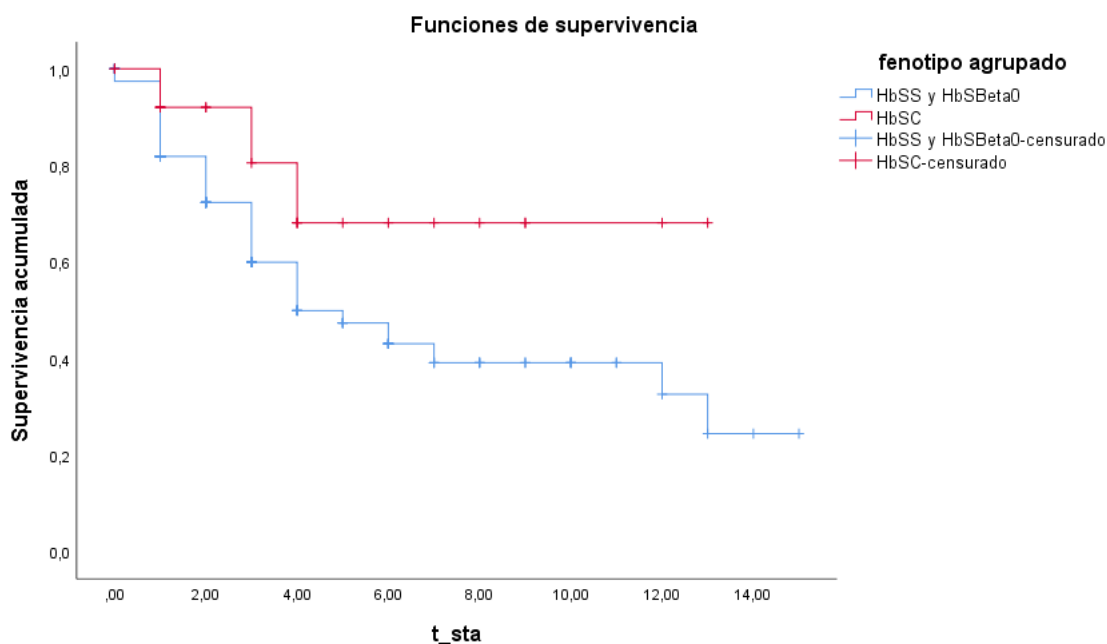


Figura 37. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de STA (24,5% en HbSS/S β^0 y 68,1% en HbSC).

El STA es el tercer evento más frecuente en los pacientes con Drepanocitosis de la cohorte madrileña, con una tasa global de 13,2 casos por cada 100 pacientes-año (IC 95%: 11,2-15,6) por detrás de la tasa de ingresos por fiebre sin foco y las CVO (Tabla 13).

En total 76 de 187 pacientes (40,6%) sufren al menos un STA (70 con HbSS/S β^0 y 6 con HbSC), siendo la supervivencia libre de este evento en pacientes con fenotipo grave (HbSS/S β^0) y en pacientes con HbSC a los 15 años de 24,5% y 68,1% respectivamente (Figura 37). La mediana de edad en el momento del primer STA en los pacientes con fenotipo grave es de 4 años (p25: 2,3; p75: 5,7) y destaca la ausencia de meseta en la curva Kaplan-Meier de estos pacientes.

4.5. Secuestro esplénico

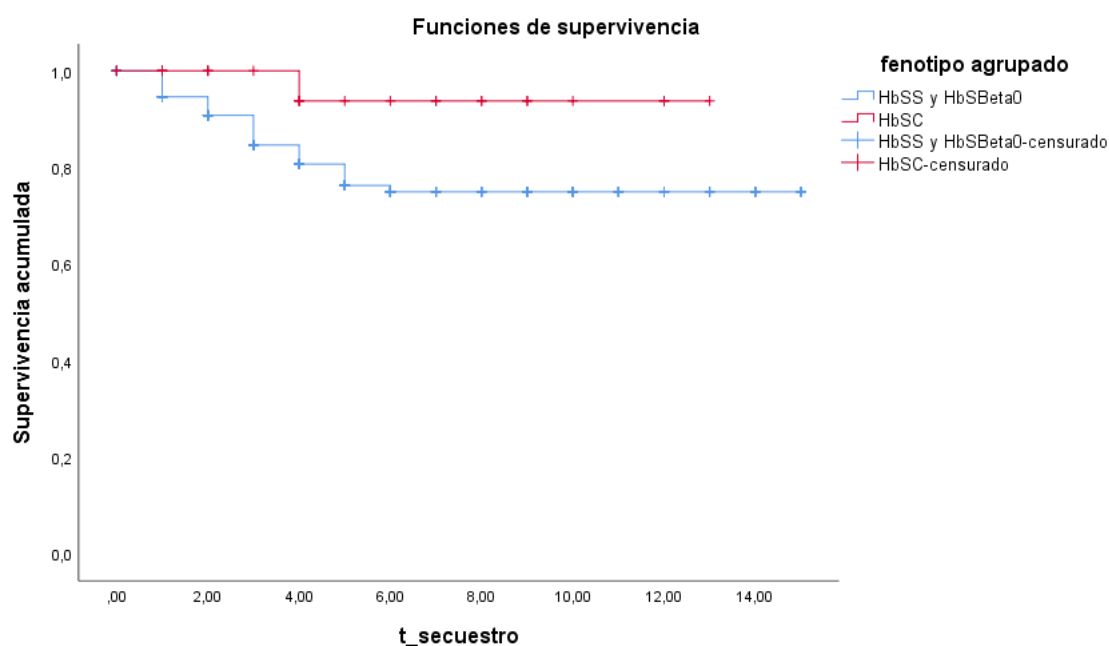


Figura 38. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de secuestro esplénico (75% en HbSS/S β^0 y 93,8% en HbSC).

Se produce secuestro esplénico en 29 de 156 pacientes con fenotipo grave (HbSS o HbS β^0) siendo la supervivencia libre de secuestro esplénico en dicha población de 75% y la tasa por cada 100 pacientes-año de 3,2 (IC 95%: 2,1-4,5) (Tabla 13 y Figura 38). En los pacientes con fenotipo SC, la frecuencia de dicha complicación es menor con una tasa de 0,8 (IC 95%: 0,002-4,1) y una supervivencia de libre de secuestro esplénico mayor de 93,8%.

En nuestra población se han realizado 10 esplenectomías por secuestros esplénicos graves recurrentes (9 en pacientes con HbSS y 1 en paciente HbS β^0). Las intervenciones se realizaron sin incidencias, 9 de ellas por laparoscopia y una por laparotomía, con una mediana de edad en el momento de la intervención quirúrgica de 3,2 años (p25:2,6; p75:3,7) (Tabla 19).

Tabla 19. Pacientes de la cohorte esplenectomizados.

Paciente (ID, sexo, fenotipo)	Edad en la esplenectomía	Técnica quirúrgica y complicaciones posoperatorias	Fecha último seguimiento y edad
ID 25 Varón HbSS	6,0 años	Laparoscopia, sin incidencias.	01/05/2018 13,8 años
ID 51 Mujer HbSS	5,5 años	Laparoscopia, sin incidencias.	01/05/2018 11,2 años
ID 54 Varón HbSS	0,9 años	Laparoscopia, sin incidencias.	04/04/2011 4,3 años
ID 78 Varón HbSS	3,4 años	Laparoscopia, sin incidencias.	01/05/2018 9,5 años
ID 81 Varón HbSS y α - α Déficit G6PDH	2,5 años	Laparotomía, sin incidencias.	01/05/2018 9,6 años
ID 103 Varón Hb β^0	2,9 años	Laparoscopia sin incidencias.	01/05/2018 7,6 años
ID 119 Varón HbSS	3,7 años	Laparoscopia sin incidencias. STA en el 3er día de posoperatorio (evolución favorable)	14/08/2015 6,4 años
ID 134 Varón HbSS	2,9 años	Laparoscopia sin incidencias.	01/05/2018 5,5 años
ID 151 Mujer HbSS	3,4 años	Laparoscopia sin incidencias.	01/05/2018 3,8 años
ID 168 Mujer HbSS	1,5 años	Laparoscopia sin incidencias.	01/05/2018 2,5 años

4.6. Crisis aplásica transitoria

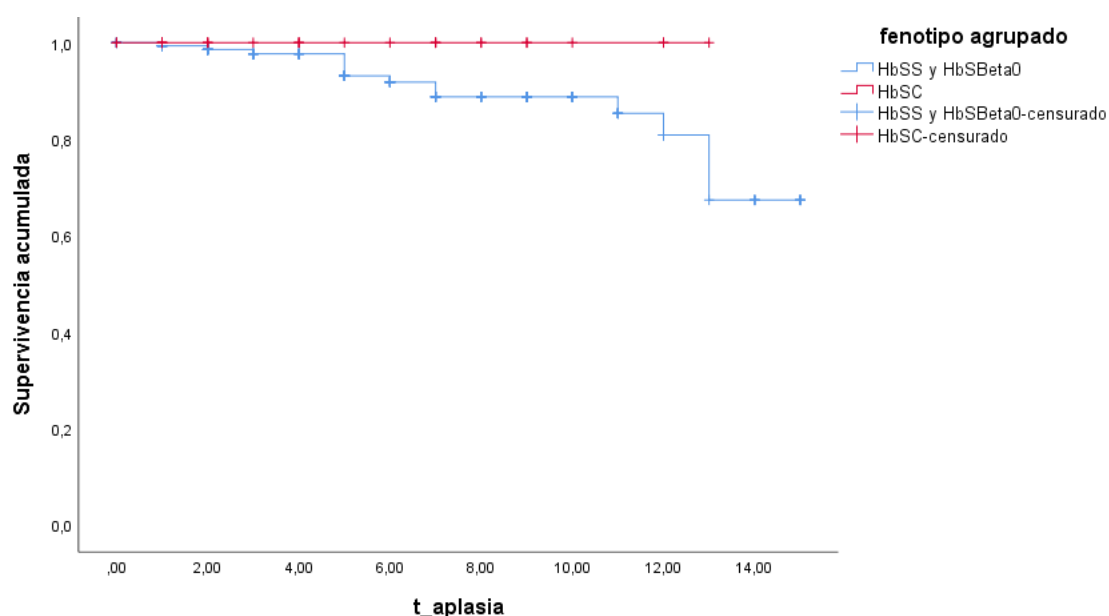


Figura 39. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de crisis aplásica transitoria (67,4% en HbSS/S β^0 y 100% en HbSC).

La crisis aplásica se produce en 14 pacientes, todos ellos con fenotipo grave (HbSS o HbS β^0), la supervivencia libre de este evento es de 67,4% en este grupo de pacientes y la tasa de crisis aplásica por cada 100 pacientes-año es de 1,5 (IC 95%: 0,8-2,6) (Tabla 13 y Figura 39).

4.7. Litiasis biliar

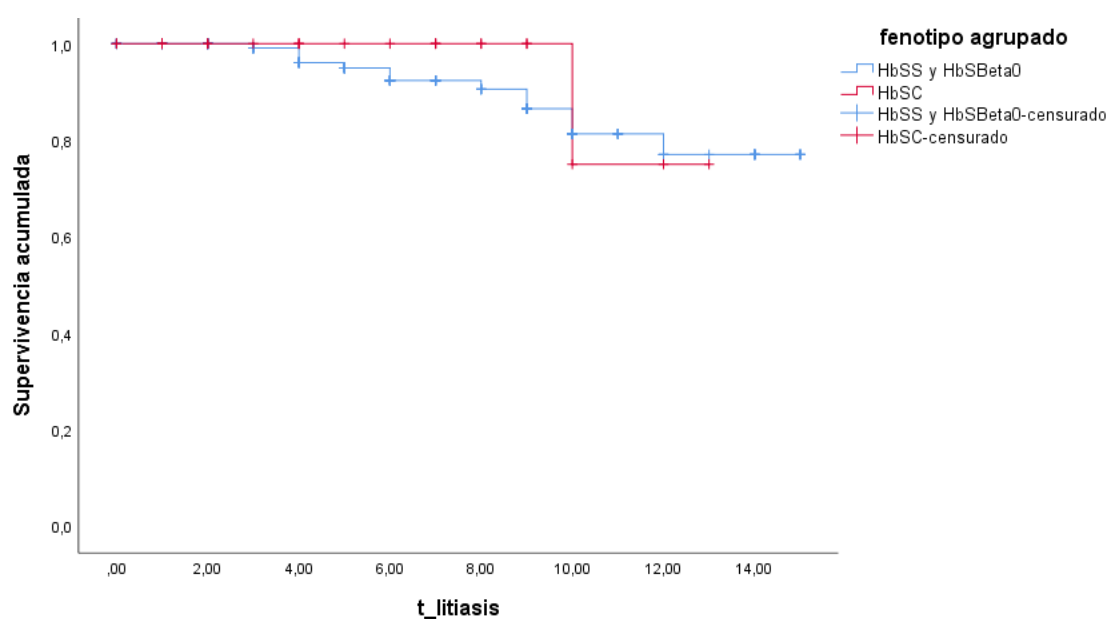


Figura 40. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de litiasis biliar (77% en HbSS/S β^0 y 75% en HbSC).

En los 15 años de estudio, 14 pacientes presentan litiasis biliar, 13 con fenotipo grave (HbSS/S β ⁰) y 1 pacientes con HbSC siendo la supervivencia libre de litiasis de 77% y 75% respectivamente (Figura 40).

Se realiza colecistectomía en 5 pacientes todos ellos con fenotipo grave (Tabla 20) mediante laparoscopia a una mediana de edad de 10,5 años (p25: 5; p75: 12,6). En los 5 casos la indicación para la cirugía ha sido la presencia de clínica relacionada con la litiasis biliar. En uno de los casos (ID 46) fue precisa la realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica previa para extracción de litiasis sintomática en el colédoco.

Tabla 20. Pacientes de la cohorte madrileña colecistectomizados. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Paciente (ID, sexo, fenotipo y edad)	Indicación	Técnica quirúrgica y complicaciones posoperatorias	Fecha último seguimiento y edad
ID 8 Varón HbSS 13,3 años	Colelitiasis sintomática (dolor abdominal)	Laparoscopia. Sin incidencias.	01/05/2018 14,9 años
ID 9 Mujer HbSS 12,0 años	Colelitiasis sintomática (dolor abdominal intermitente)	Laparoscopia. Sin incidencias	01/05/2018 14,9 años
ID 36 Varón HbSS 6,3 años	Colelitiasis sintomática (dolor abdominal, ictericia multifactorial)	Laparoscopia. Sin incidencias	01/05/2018 12,6 años
ID 46 Varón HbSS (- α / $\alpha\alpha$) Déficit G6PDH 10,4 años	Colecistitis y coledocolitiasis con dilatación de vía biliar. CPRE a los 9,9 años. Litiasis biliar.	Laparoscopia. Sin incidencias	01/05/21018 11,9 años
ID 103 Varón HbS β ⁰ 3,7 años	Colelitiasis y coledocolitiasis con colestasis.	Laparoscopia. Sin incidencias.	01/05/2018 7,6 años

4.8. Complicaciones neurológicas en la ECF

4.8.1 Descripción de los accidentes cerebrovasculares

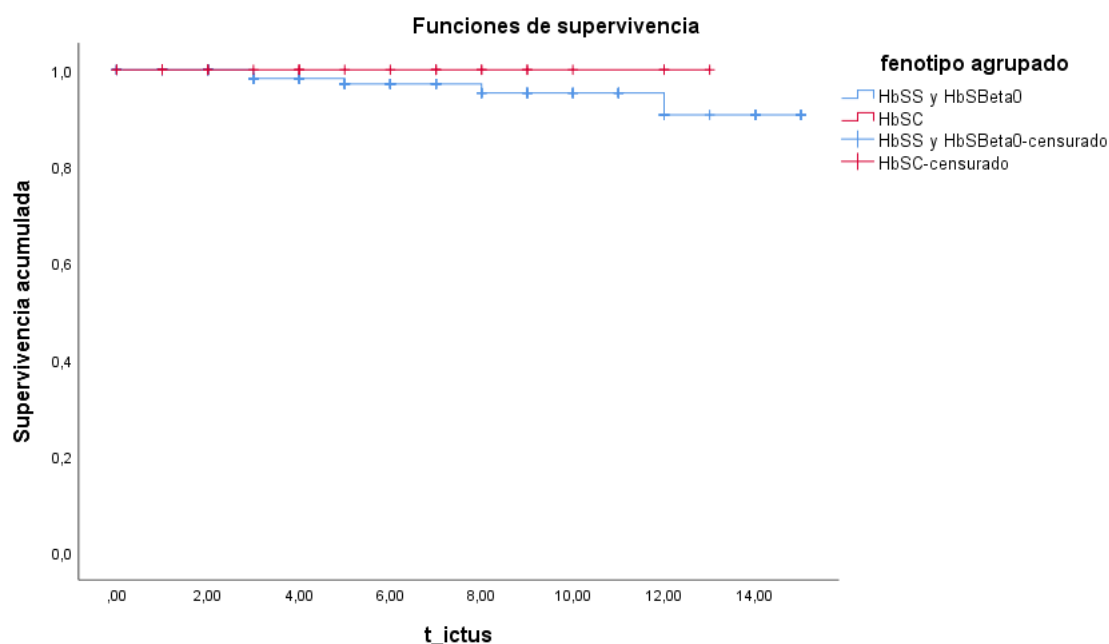


Figura 41. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de ACV (90,7% en HbSS/S β^0 y 100% en HbSC) a los 15 años.

En total se producen 8 ictus en 5 pacientes (Tabla 21), todos ellos isquémicos y en pacientes con fenotipo grave (HbSS/S β^0), siendo la supervivencia libre de ACV en esta población de riesgo de 90,7% a los 15 años (Figura 41). En el presente estudio se han considerado con infarto 2 pacientes sin clínica de ACV, pero con lesión isquémica de gran vaso en la RM cerebral. Sin embargo, no se ha considerado un paciente, lactante de 6 meses que ingresa por fiebre sin foco y grave anemia (Hb 1 g/dL) sufriendo una parada cardiorrespiratoria. En la RM se describen lesiones hipoxico-isquémicas (ID 48). Así, la tasa de primer ictus es de 0,54 (IC 95%: 0,24-1,3) por cada 100 pacientes-año y la tasa del total de ictus de 0,87 (0,4-1,7) en los pacientes con HbSS/S β^0 (Tabla 13).

De los 5 pacientes que sufren un ACV, 2 de ellos disponen de donante familiar HLA idéntico y en el momento de cierre del estudio, se encuentran libres de transfusiones y en quimerismo completo del donante tras el Alo-TPH (ID 10, ID 89).

De los 3 pacientes restantes, 2 de ellos están en régimen de EAF automática sin quelación de Fe (ID 21, ID 68) y el último en régimen de transfusiones simples o Ex parcial manual con deferasirox (ID24).

Todos los ACV ocurren sin causa desencadenante.

La clínica de presentación en 3 de los pacientes que sufren ACV es la aparición de crisis parciales o hemiparesia. Sin embargo, 2 pacientes (ID 21, ID 68) presentan un ACV isquémico de gran vaso sin clínica, diagnosticadas tras hallazgo en la RM cerebral que presenta imagen compatible con ictus crónico. Ambas pacientes presentan una exploración neurológica normal y aceptable rendimiento escolar.

En relación con el programa de prevención de ictus mediante EDTC anual desde los 2 años de edad: 2 de los 5 pacientes que sufren un ACV no tenían hecha ninguna EDTC previa.

- En el primer caso (ID 24), nunca se le llega a solicitar la prueba al paciente y sufre el ACV isquémico a los 3 años.
- La segunda paciente (ID 89) pierde 2 citas de EDTC en los meses previos al ACV que sufre a los 3,2 años.

De los 3 pacientes que sufren un ACV con EDTC realizada:

- La paciente ID 21 tiene una EDTC a los 4 años con resultado condicional, pero pierde el seguimiento y no se hace ni RM ni EDTC de control hasta los 12 años, cuando se recupera el seguimiento desde el HGUGM y se objetiva ACV cerebeloso crónico izquierdo asintomático (Figura 49)
- La paciente ID 10 se encontraba ya en régimen transfusional por EDTC patológica previa, pero se mantenía sin normalización posterior de los valores doppler. El porcentaje de HbS en el momento del ACV fue 35% y en las imágenes de RM se observó vasculopatía Moyamoya (Figura 50 y Figura 51).
- La paciente ID 68, presenta EDTC patológico a los 3,8 años e inicia régimen transfusional a los 4 años por rechazo familiar inicial a las transfusiones. Permanece asintomática hasta el cierre del estudio, sin embargo, en la RM y Angio-RM que se realizan a los 5,2 años (perdidas numerosas citas para hacer la RM), se objetiva ACV crónico en territorio lenticuloestriado de la ACM izquierda y varias estenosis en la Angio-RM cerebral (Figura 54).

Con relación a la recurrencia de los ACV, 3 pacientes ID 10, ID 24 e ID 89 presentan un segundo ictus isquémico pese a estar en régimen transfusional.

- La paciente ID 10, sufre un segundo ictus a los 2 meses del ACV previo, con HbS de 20,6% pretransfusional y sin clínica, diagnosticándose gracias a la RM cerebral realizada como evaluación previa al TPH (Figura 52).

- La paciente ID 89 presenta recurrencia del ictus también sin clínica, detectando nuevo ACV crónico contralateral en la RM de control al año.
- El paciente ID 24 es el único paciente con recurrencia y clínica de hemiparesia izquierda, motivo por el que acude a Urgencias y se hace Ex urgente. Presentaba HbS en el momento del reinfarto de 45,9%.

En los 3 casos, la aparición de nuevas lesiones isquémicas se correlaciona con aparición de vasculopatía Moyamoya en la Angio-RM. En todos ellos, se realiza cirugía de revascularización indirecta mediante encefaloduroarteriomiosinangiosis bilateral.

En el tiempo del estudio, un paciente sufre un accidente isquémico transitorio (ID 103) a los 7,5 años de edad, motivo por el que ingresa en la UCIP, se realizan 2 Ex parciales consecutivas hasta alcanzar HbS de 22%. Se realiza de forma urgente TAC craneal, RM cerebral, EEG, y ecocardiografía, todas las pruebas diagnósticas con resultado normal. Estudio de tóxicos en orina negativos. El paciente tenía realizada una EDTC en el mes previo con resultado normal y ya recibía HU (edad de inicio 2,8 años). A la semana del evento, se repite la RM cerebral y se solicita Angio-RM, ambos estudios sin alteraciones; así como nueva EDTC a los 4 meses, que se mantiene con flujo doppler normal. Se optimiza tratamiento con HU a dosis máximas toleradas y en el momento de cierre del estudio (7,9 años) el paciente está libre de ACV, pendiente de realizar Alo-TPH de hermano HLA idéntico.

Tabla 21. Pacientes de la cohorte con ictus. Cx EDAMS: Cirugía de encefaloduroarteriomiosinangiosis. D: derecha. I: izquierda. RT: régimen transfusional. CI: coeficiente intelectual. MII: miembro inferior izquierdo.

ID Sexo Tipo Edad	Clínica	Extensión lesión en la RM y Angio-RM	EDTC previa Edad 1ª EDTC	Tratamientos - RT /EAF - TPH - Quelación	Recurrencia y evolución. RM y Angio- RM.	Fecha en el último seguimiento y edad. Evolución funcional y coeficiente intelectual
ID 10 Mujer HbSS 7,6 años	Crisis parcial hemisuperior I y hemiparesia I. No pérdida de conocimiento.	Múltiples infartos agudos en territorio cortical y profundo de la ACM D (córtico-subcorticales, sustancia blanca, caudado y lenticular). Oclusión de la división posterior de la ACM D y estenosis segmentaria de M1 pre y posbifurcación en ambas ACM. Vasos Moyamoya en arterias perforantes, tortuosidad y aumento de vascularización distal en ACP.	Alterada a los 5,1 años, ya en RT. HbS de 35% en el momento del ictus. 1ªEDTC: 2,3 años	- RT (5,1 años-7,8). - TPH (7,8 años). - Cx EDAMS bilateral (9,4 y 9,7 años).	Sí, 2 meses después del previo. 7,7 años (HbS pre de 20,6%). Asintomático, hallazgo en RM pre-TPH: infarto agudo frontotemporal D. Angio- RM: oclusión completa de ACM D y estenosis en origen de ACM I. - RM y angio-RM pos-TPH y poscirugías: atrofia corti-subcortical frontal bilateral. No nuevas lesiones isquémicas. Oclusión completa de M1 de ambas ACM.	01/05/2018 14,9 años Evolución funcional favorable: normalidad en la marcha, solo mínima asimetría en velocidad dependiente de MII. CI=83 (rendimiento cognitivo medio-bajo, dificultades atencionales y nivel bajo de motricidad fina).
ID 21 Mujer HbSS 12,1 años	Asintomática Hallazgo en RM y Angio- RM de rutina.	Infarto cerebeloso I crónico. Angio-RM normal.	Condicion al (1ªEDTC): 4,8 años. Perdido seguimien to temporal mente.	- EAF (12,1 años. - PAC doble luz (12,4 continúa). - No quelación.	No. Última RM: leucoencefalopatía leve. Angio-RM: normal.	01/05/2018 14,0 años CI= 79 Aceptable rendimiento escolar.
ID 24 Varón HbSS 3,0 años	Pérdida de fuerza en MII.	Infarto en territorio corticosubcortical y profundo de ACM D (territorio anterior).	No.	- RT: 3,0 años- continúa. - Quelación: 6,9 años- continúa. -Cx EDAMS bilateral: 6,9 y 7,5 años.	Sí a los 5,4 años, hemiparesia I (HbS pre: 45,9%). RM: nuevo infarto de la ACM D y ACA D. Angio-RM: Moyamoya bilateral, oclusión completa de ACM D, A1 D y estenosis de ACM I. Última RM y Angio-RM estables.	01/05/2018 13,8 años CI=81 Mal rendimiento escolar.

ID Sexo Tipo Edad	Clínica	Extensión lesión en la RM y Angio-RM	EDTC previa Edad 1ª EDTC	Tratamientos - RT /EAF - TPH - Quelación	Recurrencia y evolución. RM y Angio- RM.	Fecha en el último seguimiento y edad. Evolución funcional y coeficiente intelectual
ID 68 Mujer HbSS 5,2 años	Asintomática. Hallazgo en RM y Angio- RM.	ACV crónico en territorio lenticuloestriado de ACM I. Angio-RM: Estenosis de carótida supraclinoidea D en la salida de ramas A1 y M1 ipsilaterales y de la salida de la rama M1 I, con circulación colateral lenticuloestriada bilateral en relación con patrón Moyamoya (no confirmado por angiografía).	Patológica (3,8 años). Negativa de la familia al RT en primeros meses.	RT: 4 – 10,2 años. EAF: 10,2 – continúa. - DXF: 3,0- 9,8 años.	No. RM estable Angio-RM: estenosis iguales, menos evidente la circulación colateral lenticuloestriada.	01/08/2018 10,2 años Buen rendimiento escolar CI=86
ID 89 Mujer HbSS 3,2 años	Crisis parcial (lado I) secundariame nte generalizada.	Infarto agudo parietal D, territorio ACM D. Leucoencefalopatía grave frontal bilateral. Angio-RM: estenosis grave de ambas ACM y ACA. Vasculopatía Moyamoya.	No. Perdió 2 citas a los 2,6 y 3,0 años.	- RT: 3,2 – 7,7 años. - DXF: 4,1 años – 7,7 años. - Cx EDAMS bilateral (5 y 6 años) - TPH (7,7 años).	Sí, asintomática. En RM a los 4,3 años: infartos crónicos cortico- subcorticales en territorio de ambas ACM. Infarto lacunar en ganglios de la base D. Leucoencefalopatía grave frontal bilateral y en la Angio-RM: estenosis grave de ambas ACM y ACA con patrón Moyamoya. Tras la Cirugía: Progresión del Moyamoya: oclusión completa de ambas ACM y ACA, con circulación colateral procedente de lenticuloestriadas, meníngicas, oftálmicas y territorio posterior. Repermeabilización del territorio de ACM D poscirugía. Tras TPH: RM y Angio-RM estables.	01/05/2018 8,6 años CI=46 (nivel muy bajo de rendimiento cognitivo)

4.8.2. Valoración del riesgo de ictus mediante ecografía doppler transcraneal (EDTC)

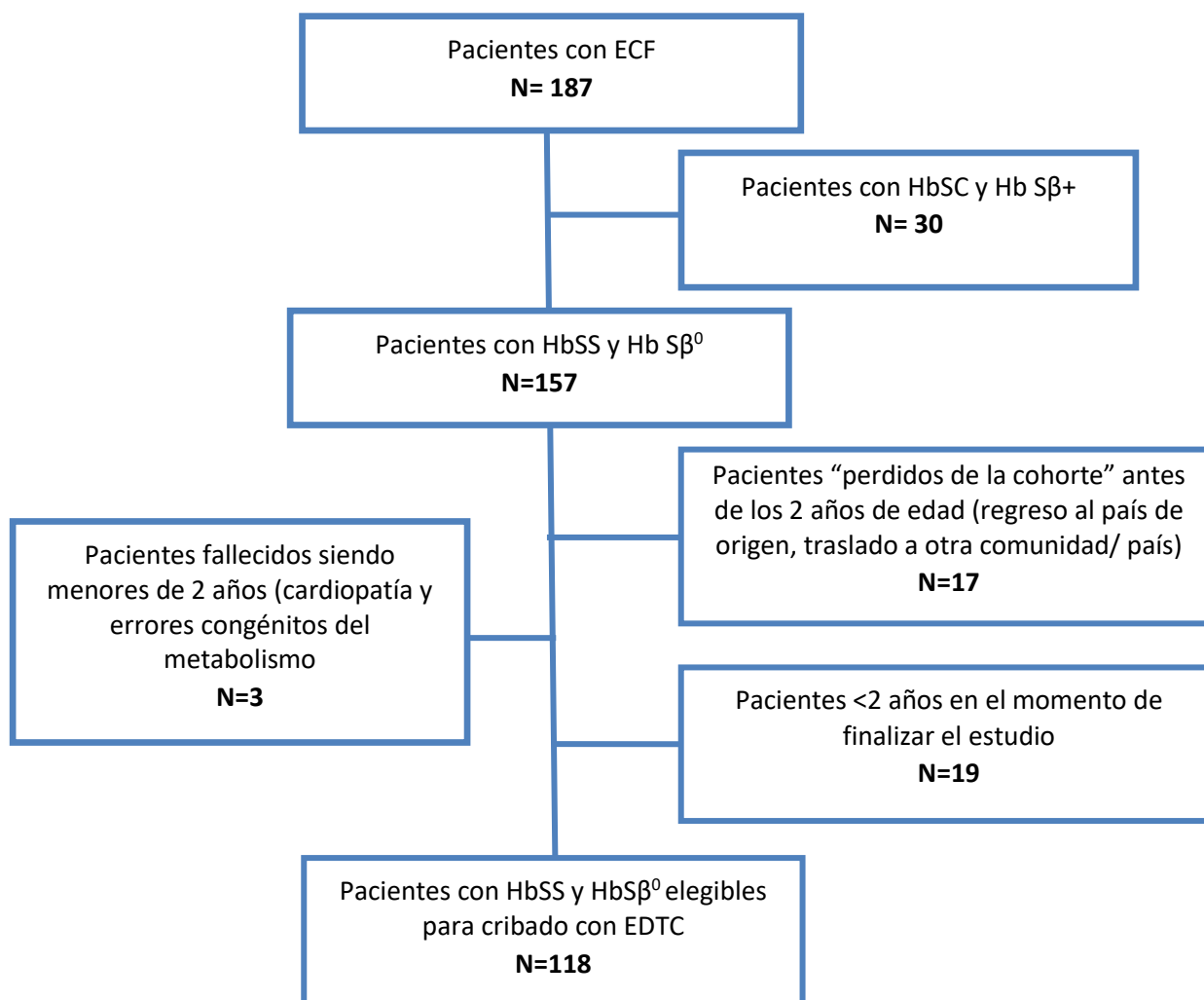


Figura 42. Pacientes elegibles dentro de la cohorte para la realización de la EDTC.

Son candidatos a EDTC como prevención primaria de ACV todos los pacientes mayores de 2 años con HbSS o HbSβ⁰.

De los 187 pacientes con Drepanocitosis nacidos en la CM en el periodo comprendido entre el 1 de mayo de 2003 y el 1 de mayo de 2018, se han identificados 157 pacientes con fenotipo grave (HbSS o HbSβ⁰). Se excluyen 39 pacientes que no han llegado a cumplir 2 años de vida, bien por nacimiento posterior al 1 de mayo de 2016, bien por pérdida de seguimiento antes de cumplir los 2 años (perdido, traslado a otra comunidad o bien fallecido) como se muestra en el diagrama de flujo (Figura 42). Por tanto, la población elegible para realización de EDTC es de 118 pacientes

(113 pacientes con HbSS y 5 pacientes con HbS β^0) con una mediana de tiempo de seguimiento de 6,6 años (p25: 4,2; p75: 10,4).

La edad con la que se realiza el primer estudio doppler en los pacientes elegibles, se detalla por años en la Figura 43. Si se consideran los 15 años de estudio, la mediana de edad es de 2,3 años (p25:2,12; p75: 3,55). Cuando se comparan los primeros 3 años del programa de cribado neonatal (desde el 01/05/2003 hasta el 30/04/2006) respecto a los 12 años siguientes (desde el 01/05/2006 hasta el 01/05/2018), se observa una diferencia significativa $p < 0,001$ entre la edad mediana en el momento de la 1ª EDTC: de 4,4 años de edad (p25: 2,8; p75: 4,9) en el primer periodo, frente a 2,2 años en el segundo (p25: 2,1; p75:2,6).

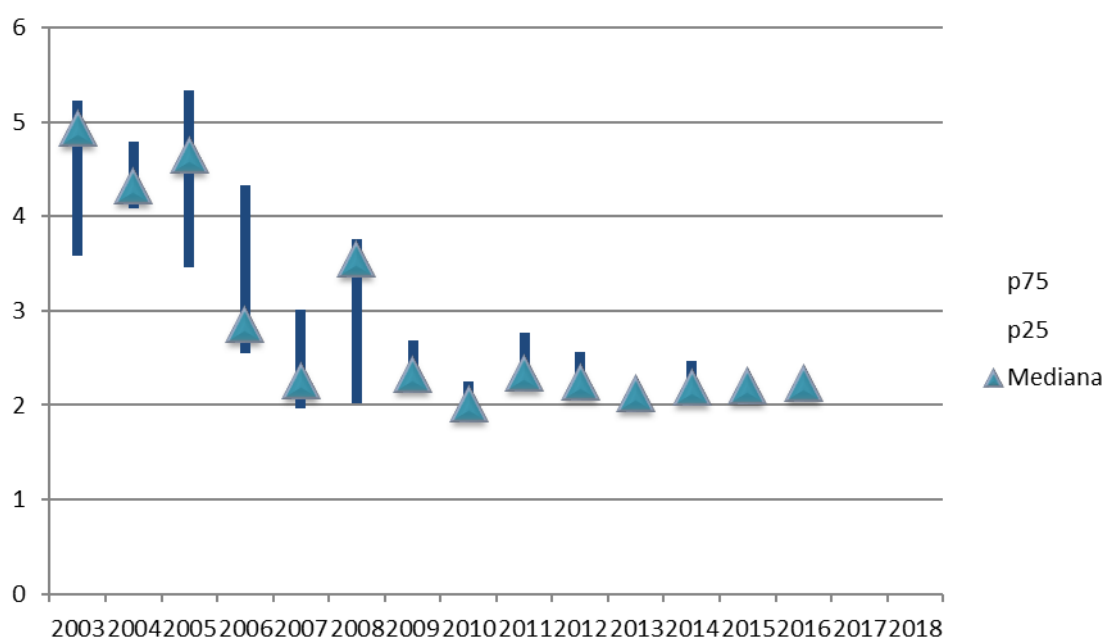


Figura 43. Edad mediana en el momento de la realización de la primera ecografía doppler transcraneal (percentiles 25 y 75) por años desde el inicio del estudio.

En total, se han realizado 448 estudios de EDTC en 113 pacientes (de los 118 elegibles), lo que supone 4,0 EDTC por paciente, si bien en la hoja de recogida de datos, sólo se contabiliza una EDTC al año por paciente y por tanto este número puede estar levemente infraestimado, puesto que en ocasiones es preciso repetir el estudio doppler por resultado no valorable, patológico o condicional.

Los resultados obtenidos en las EDTC se resumen en la Tabla 22, considerando de todas las ecografías realizadas por paciente durante su seguimiento, aquella con mayor gravedad de acuerdo a los criterios de Adams (patológica > condicional > no valorable > normal) (50). Se han mantenido con EDTC normal y libres de ACV el 67,8% de los pacientes. En total 5 pacientes

elegibles no se han beneficiado del programa de prevención primaria de ACV y se detallan en la Tabla 27; se incluyen aquellos pacientes que han presentado un ictus clínico sin EDTC previa. Los pacientes con EDTC patológica, condicional o no valorable se detallan en las tablas 23, 24 y 25 respectivamente.

Tabla 22. Resultado de EDTC conforme a los criterios de Adams (50). Para aquellos pacientes con más de una EDTC, solo se tiene en cuenta aquella con mayor afectación (patológica>condicional>no valorable>normal). Los pacientes que han presentado un ictus clínico sin EDTC previa se contabilizan como nunca realizada en paciente elegible.

HbSS y HbS β ⁰	Número pacientes elegibles N=118
Doppler patológica	8 (6,8%)
Doppler condicional	16 (13,5%)
Doppler no valorable	9 (7,6%)
Doppler normal	80 (67,8%)
Nunca realizado en paciente elegible	5 (4,2%)
Total	118

4.8.2.1. Ecografía doppler transcraneal patológica

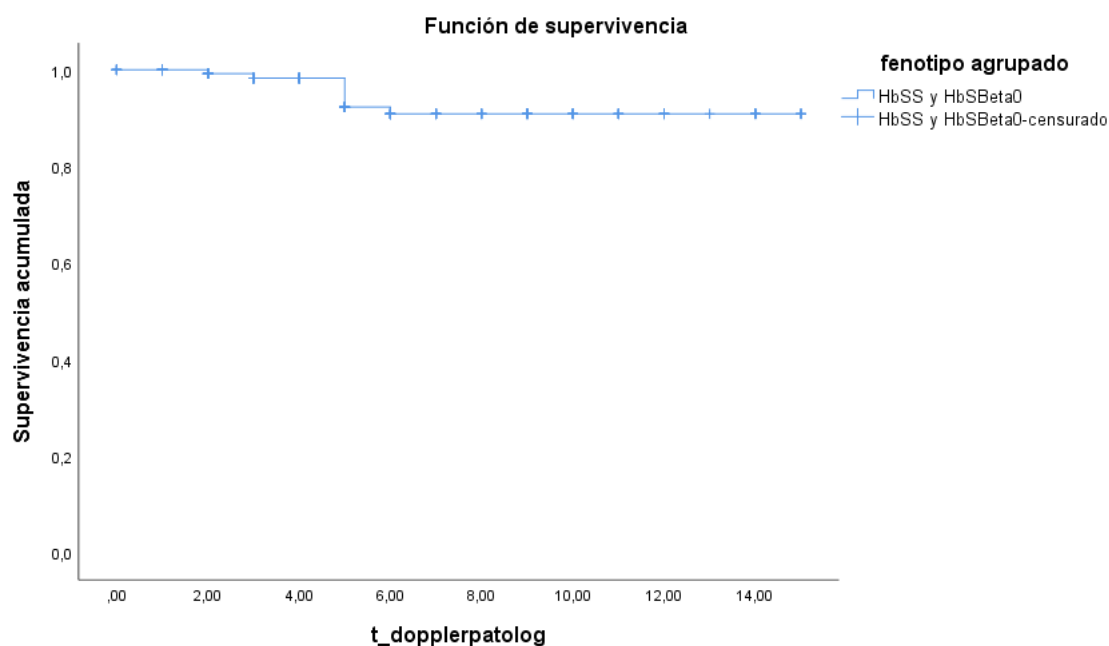


Figura 44. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de EDTC patológica (90,9% en HbSS/S β ⁰).

La supervivencia libre de ecografía doppler patológica en pacientes con HbSS y HbS β ⁰ a los 15 años es de 90,9%. La meseta en la gráfica se inicia a los 6 años de edad (Figura 44).

En total 8 pacientes de los 118 elegibles para valoración con EDTC presentan valores de velocidad Tamm en rango patológico a los 4,9 años de mediana de edad (p25:4,5; p75: 5,1) (Tabla 22):

- El paciente ID 91 ya estaba en régimen transfusional debido a la EDTC del año previo con valor de flujo en rango condicional, que indicó la realización de RM y Angio-RM diagnosticándose de estenosis de arteria carótida interna distal, ACM proximal y A1 izquierdas y de infartos silentes (leucoencefalopatía leve e infarto lacunar de 6 mm). Este paciente permanece libre de ACV en el momento de cierre del estudio, sin cambios en las siguientes RM ni Angio-RM cerebrales tras 2,9 años en régimen transfusional.
- La paciente ID 27 presenta EDTC patológica a los 4,0 años de edad, rechaza iniciar el régimen transfusional, se repite la EDTC 4 meses más tarde con resultado condicional y en un segundo control se normaliza el flujo (4,9 años). Retorna al país de origen y no se reanuda el programa de seguimiento hasta su regreso a Madrid a los 11,9 años, momento en el que se hace la primera RM cerebral que es normal. A fecha de fin del estudio se encuentra en quimerismo completo tras TPH emparentado, libre de ACV.

- Se inicia régimen transfusional en los otros 6 casos tras el resultado de EDTC patológica, en 5 pacientes de forma inmediata y en la paciente ID 68 tras 4 meses debido al rechazo inicial de la familia. En esta paciente, no se consigue hacer la RM en el momento de la EDTC patológica sino 1,4 años más tarde porque la familia pierde la cita en 5 ocasiones, se objetiva entonces ACV crónico y varias estenosis en la Angio-RM cerebral.

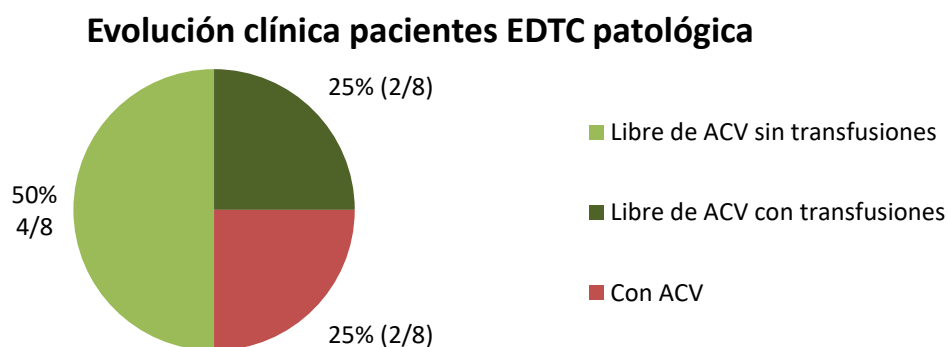


Figura 45. Evolución clínica de los 8 pacientes de la cohorte con EDTC en el momento de cierre del estudio.

En el momento de cierre del estudio el 75% de los pacientes con EDTC patológica se encuentran libres de ACV (Figura 45):

- En 3 casos (ID8, ID23 e ID 51) se han podido suspender las transfusiones tras normalizarse los flujos en las EDTC posteriores e iniciar HU. Los 3 pacientes se encuentran libres de ACV.
- La paciente ID 27 se encuentra en quimerismo completo tras el TPH, libre de ACV.
- Una paciente (ID 133) permanece todavía en régimen transfusional como prevención primaria, pendiente de evolución y de controles de EDTC posteriores ya que solo lleva 5 meses en régimen transfusional a fecha de fin de estudio.
- Un paciente (ID 91) precisa régimen transfusional de forma indefinida debido a la vasculopatía en la Angio-RM, se mantiene libre de ACV.

La paciente ID 68, presenta imagen de ACV diagnosticado por RM cerebral sin clínica, se encuentra en EAF en el momento de cierre del estudio, sin nuevas lesiones en los siguientes estudios de imagen.

La paciente ID 10, pese a iniciar el régimen transfusional no normaliza las EDTC posteriores y tras 2,6 años en régimen transfusional (7,6 años de edad), presenta un ACV en territorio de la ACM derecha. En ese momento tenía una HbS de 35%. En la Angio-RM se detectaron numerosas estenosis y vasculopatía Moyamoya (Figura 50 y Figura 51). Esta misma paciente presenta 2

meses más tarde un segundo ACV también en territorio de la ACM derecha, en esta ocasión sin clínica, detectado en la RM de evaluación previa a TPH (Figura 52). La siguiente RM de control realizada un año más tarde (tras el TPH) muestra claro empeoramiento de la vasculopatía (oclusión completa de ACM derecha y estenosis en origen de ACM izquierda) con atrofia cortico-subcortical frontal bilateral por lo que se realiza cirugía de encefaloduroarteriomiosinangiosis bilateral (Figura 53). En el momento de cierre del estudio, se encuentra en quimerismo completo de su donante familiar HLA idéntico con RM estable tras la cirugía de Moyamoya y un CI en la última valoración psicológica de 83 (rendimiento cognitivo medio-bajo).

Tabla 23. EDTC patológica. RT: régimen transfusional. DFX: deferasirox. N: normales. PG: patológicas. C: condicionales. NV: no valorables. D: derecha. I: izquierda.

Paciente (ID, sexo, fenotipo y edad)	RM y Angio-RM cerebral en ese momento	Tratamiento: - RT/EAF - HU - TPH Edad inicio-fin (años)	Quelación Edad inicio - fin	Catéter central Edad (años) puesta y retirada. Complicaciones	EDTC posteriores	Evolución y complicaciones: -ACV (edad) -RM/Angio-RM de control -Aloinmunización	Fecha de última consulta y edad
ID 8 Varón HbSS 5,0 años	N	-RT: 5,1 – 6,5 -HU: 5,6 – continúa	Sí, DFX 5,9 – 6,5 años	-PAC: 5,1 – 7,6	N	- No ACV. - RM y Angio-RM: N. - Aloinmunización: anti-E y anti-K.	01/05/18 14,9 años
ID 10 Mujer HbSS 5,1 años	- RM: leucoencefalopatía leve - Angio-RM: N	-RT: 5,1 – 7,8 -TPH: 7,8	Sí, DFX 5,7 – 7,3 años	-PAC: 5,1 – 10,5	PG	- ACV en ACM D y vasculopatía Moyamoya (7,6 y 7,7 años) con HbS de 35% en el momento del ACV.	01/05/18 14,9 años
ID 23 Varón HbSS 4,9 años	N	-RT: 5,0 – 12,4 -HU: 11,9 – continúa	Sí, DFX 6 – 12,1 años	-PAC: 5,2 – 13,9 Infección <i>Enterobacter aggregans</i>	N	- No ACV ni aloinmunización. - RM y Angio-RM: N.	01/05/18 13,9 años
ID 27 Mujer HbSS 4,0 años	No realizado. Rechazan tratamiento y se van al país de origen.	-No RT -HU: 11,9 – 12,4 * -TPH: 12,4 * * A su regreso	No	-PAC: 11,7 – 13,3 Rotura y embolización a arteria pulmonar.	N	- No ACV - RM: Infarto lacunar en caudado D y leucoencefalopatía leve (RM pre-TPH), luego estable. - Angio-RM: N.	01/05/18 13,5 años

Paciente (ID, sexo, fenotipo y edad)	RM y Angio-RM cerebral en ese momento	Tratamiento: - RT/EAF - HU - TPH Edad inicio-fin (años)	Quelación Edad inicio - fin	Catéter central Edad (años) puesta y retirada. Complicaciones	EDTC posteriores	Evolución y complicaciones: -ACV (edad) -RM/Angio-RM de control -Aloinmunización	Fecha de última consulta y edad
ID 51 Mujer HbSS 4,7 años	N	-RT: 4,7 – 10,1 -HU: 9,3 – 12,4 -TPH: (14,4) * *programado	Sí, DFX 8,0 –12,3 años	-PAC: 4,8 - continúa	N	- No ACV. - RM y Angio-RM: N.	01/05/18 11,2 años
ID 68 Mujer HbSS 3,8 años	No realizado. Falta a 5 citas de RM: 3,9; 4,0; 4,2; 4,9 y 5,1 años.	-RT*: 4,0 – 10,2 -EAF: 10,2 – continúa * Rechazo de la familia los primeros meses.	Sí, DFX: 3,0* –9,8 años *Inicio previo al RT por sobrecarga férrica a su regreso de país de origen.	-PAC: 4,2 – 10,2 -PAC DL: 10,2– continúa	PG	- Se consigue RM a los 5,2 años: ACV crónico en territorio lenticuloestriado de ACM I (sin clínica) y varias estenosis en Angio-RM. - RM de control posteriores estables	01/05/18 10,2 años
ID 91 Varón HbSS y α -/ α α 6,5 años	EDTC previa condicional (5,7 años). Angio-RM previa: PG. RM: N.	-RT*: 5,7 – 7,8 *Iniciado por Angio-RM alterada sin ACV. -EAF: 6,5 - continúa -HU: 6,5 - continúa	No	-PAC: 5,7 –7,8 -PAC DL: 7,8 – continúa Bacteriemia por <i>E. cloacae</i> (6,2 años)	N	-No ACV -Angio-RM sin cambios -No aloinmunización	01/05/18 8,6 años
ID 133 Mujer HbSS 5,2 años	Normales	-EAF: 5,2 - continúa -HU: 3,6 – 5,2	No	-PAC DL: 3,6– continúa Puesto PAC previamente por accesos venosos dificultosos.	--	- No ACV - No aloinmunización - No controles posteriores	01/05/18 5,5 años

4.8.2.2. Ecografía doppler transcraneal condicional

En total 19 pacientes de los 118 elegibles presentan en alguna de sus ecografías un valor de EDTC condicional. En 15 de ellos (79%), los valores mejoran o permanecen estables (Tabla 24) y en 4 de los 19 (21%), los valores pasan a ser patológicos o bien los pacientes sufren un ictus (Tabla 25).

- Los valores de EDTC se normalizan en 9 pacientes (47,5%), todos ellos en tratamiento con HU y libres de ACV en el momento de cierre del estudio (Figura 46). Dos presentan leucoencefalopatía leve (ID 75) y moderada (ID 129) en la RM y Angio-RM realizadas para ampliar el estudio tras el resultado condicional de la EDTC. En el resto de los pacientes, los estudios de imagen han sido normales.
- En 4 pacientes persisten valores condicionales, 3 de ellos tienen RM y Angio-RM normales y están en tratamiento con HU, libres de ACV. El cuarto paciente, con un valor TAMM condicional bajo (ID 127), no tiene RM ni Angio-RM cerebral porque ha faltado 3 veces a la cita, ha rechazado la HU en todas las visitas y ha cambiado 3 veces de hospital para el seguimiento.
- Dos pacientes no tienen control de EDTC posterior. Uno de ellos (ID 66) presenta leucoencefalopatía leve en la RM cerebral con Angio-RM normal, se ha prescrito HU en varias ocasiones con rechazo o abandono del tratamiento de forma precoz y tiene pendiente la EDTC de control (no realizada por cierre del estudio). El otro paciente ID 87, no tiene RM ni EDTC de control por traslado de la familia fuera de la CM a los escasos meses del estudio doppler.
- Presentan transformación de EDTC condicional a patológica 3 pacientes (ID 10, ID 23 e ID 91) en un intervalo de tiempo de 2,8; 1 y 0,8 años respectivamente (Tabla 25). Destaca el paciente ID 91 ya mencionado previamente, en el que se realiza estudio de RM y Angio-RM cerebral tras obtener un valor condicional en la EDTC. Tras el hallazgo de varias estenosis cerebrales, se inicia el régimen transfusional previo a la transformación de la EDTC a patológica y en el momento del cierre del estudio vive libre de ACV.
- La paciente ID 21 ha sido explicada en el apartado de ACV. Presenta una EDTC condicional a los 4,8 años de vida, pero pierde el seguimiento por rechazo familiar a la enfermedad. Cuando se retoma a los 12,1 años, se objetiva ACV cerebeloso izquierdo asintomático.

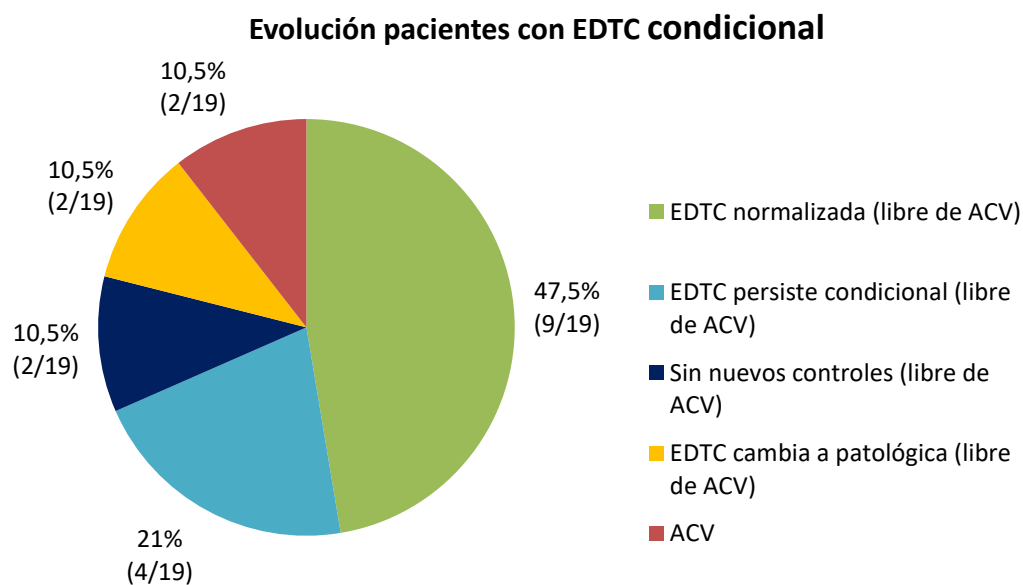


Figura 46. Evolución de los pacientes con EDTC condicional en el momento de cierre del estudio.

Tabla 24. Pacientes con EDTC condicional que mejora o permanece estable. Edad en el momento de la determinación de valor condicional en la EDTC. N: normales. C: condicionales.

ID; sexo Edad Fenotipo	RM/Angio-RM cerebral momento ¹	al HU (edad de inicio-fin)	Valores de EDTC posteriores	ACV y edad	Fecha y edad de último seguimiento
ID 9; mujer 2 años, HbSS	N/N	Si (5,0 años- continúa)	C	No	01/05/2018 14,9 años
ID 35; varón 4 años HbSS	N/N	Si (6,1 años)	N	No	09/07/2015 9,6 años Traslado.
ID 65; varón 4 años, HbSS	N/N	Si (6,1 años)	N	No	01/05/2018 10,4 años
ID 66; mujer 9,9 años HbSS	RM: leucoencefalopatía leve. Angio-RM: N	No, *rechaza en todas las revisiones	Pendiente de control.	No	01/05/2018 10,4 años
ID 75; mujer 7 años HbSS	RM: leucoencefalopatía leve. Angio-RM normal.	Si (7,2 años- continúa)	N	No	01/05/2018 9,8 años
ID 82; varón 8 años, HbSS	N/N	Si (7,1 años- continúa)	N	No	01/05/2018 9,2 años
ID 87; mujer 4 años, HbSS	No realizado	No	* No acudió a control, traslado	--	24/09/2013 4,2 años Traslado

ID; sexo Edad Fenotipo	RM/Angio-RM cerebral momento ¹	HU (edad de inicio-fin)	Valores de EDTC posteriores	ACV y edad	Fecha y edad de último seguimiento
ID 102; mujer 6 años HbSS	N/N	Sí (7,8 años- continúa)	N	No	01/05/2018 8 años
ID 105; varón 7 años, HbSS (α -/ $\alpha\alpha$)	N/N	Sí (6,7 años- continúa)	N	No	01/05/2018 7,6 años
ID 127; varón 5 años HbSS	No realizado* (ha faltado 3 veces a la citación)	No* (rechaza en todas las revisiones)	C	No	01/05/2018 5,8 años
ID 129; mujer 2 años HbSS	RM: leucoencefalopatía moderada Angio-RM N	Sí (2,2 años- continúa)	N	No	01/05/2018 5,7 años
ID 131; varón 3 años HbSS	N/N	Sí (3,6 años- 5,3 años)	N	No	01/05/2018 5,5 años TPH 5,3 años
ID 135; varón 4 años, HbSS	N/N	Sí (5,1 años- continúa)	C	No	01/05/2018 5,3 años
ID 141; mujer 4,5 años HbSS (α -/ $\alpha\alpha$)	No realizado	Sí (3,1 años- continúa)	N	No	01/05/2018 5,0 años
ID 143; varón 2 años HbSS	No realizado* (perdidas 2 citas)	Sí (2,1 años- continúa)	C Perdidas 5 citas de EDTC	No	01/05/2018 4,7 años

Tabla 25. Pacientes con EDTC condicional que posteriormente cambia a patológica o que desarrollan ACV. N: normales. PG: patológicas.

ID; sexo Edad Fenotipo	RM y Angio-RM al momento	Tratamiento: - HU - RT/EAF - TPH Edad inicio-fin (años)	Valores de EDTC posteriores, edad	ACV y edad	Fecha y edad de último seguimiento
ID 10; mujer 2,3 años, HbSS	Leucoencefalopatía leve Angio-RM normal	- HU: no - RT: 5,1 – 7,8 - TPH: 7,8	PG a los 5,1 años	Sí, ACV en ACM D, 7,6 años	01/05/18 14,9 años
ID 21; mujer 4,8 años HbSS	No realizadas *Perdido seguimiento temporalmente por rechazo enfermedad	- EAF (12,1-continúa) - PAC DL (12,4-continúa) - No quelación	N	Sí, infarto cerebeloso I crónico asintomático (12,1 años)	01/05/18 14,1 años
ID 23 Varón 4 años HbSS	N/N	- RT: 5,0-12,4 - HU: 11,9 - continúa	PG a los 4,9 años	No ACV RM y angio-RM N/N	01/05/18 13,9 años
ID 91 Varón 5,7 años HbSS y α -/ α	Angio-RM: PG: (Estenosis de carótida interna distal, ACM proximal y A1 I) RM: N	- RT*: 5,7 -7,8 - EAF: 6,5 - continúa. - HU: 6,4 - continúa	PG a los 6,5 años	RM: N Angio-RM sin cambios	01/05/18 8,6 años

4.8.2.3. Ecografía doppler transcraneal no valorable

La EDTC no es valorable en 9 pacientes que se detallan a continuación y en la Tabla 26, todos ellos se mantienen libres de ACV:

- En 5 pacientes se obtienen valores de doppler inferiores a 70 cm/s, precisando ampliar estudio de imagen con RM y Angio-RM, en todos los casos normales. En 4 de los pacientes se han hecho estudios de EDTC posteriores, habiéndose normalizado las cifras de velocidad en 3 de ellos y persistiendo valores bajos en el último caso.
- En 4 pacientes la EDTC no es valorable por llanto del paciente en el momento de la exploración, 2 de los casos tienen imagen de RM y Angio-RM cerebral como estudio previo a TPH realizado en los siguientes meses y por tanto ya no tienen estudio doppler posterior. Otro caso tiene pendiente realizar nueva EDTC (cierre del estudio a los 1,9 años del paciente). El caso ID 109, ha faltado a 3 citas posteriores de EDTC y cuando se ha contactado con la familia, esta se había trasladado fuera de la CM.

Tabla 26. Descripción de los pacientes con la EDTC no valorable. N: normal. D: derecho. I: izquierdo.

ID	Motivo que imposibilita valoración.	RM/Angio-RM	Valores de EDTC posteriores	ACV y edad	Fecha y edad de último seguimiento
ID 73; mujer 3,3 años HbSS	TAMM <70 cm/s (bilateral)	N/N	N	No	01/05/2018 9,8 años
ID 78; varón 3,0 años HbSS	TAMM <70 cm/s (bilateral)	N/N	N	No	01/05/2018 9,5 años TPH a los 6,1 años
ID 92, varón 2,4 años HbSS	TAMM <70 cm/s (ACM I)	N/N	--	No	05/12/2012 3,2 años Traslado
ID 101, varón 2,3 años HbSS	TAMM <70 cm/s (ACM D)	N/N	N	No	01/05/2018 8,1 años
ID 109, varón 2,3 años HbSS (- α/αα)	No valorable por llanto	-	Falta a 3 citas de EDTC	No	11/10/2013 2,7 años Traslado a otra ciudad
ID 115, varón 2,1 años HbSS	No valorables por llanto	N/N	No realizadas por TPH posterior	No	01/05/2018 6,7 años TPH a los 2,5 años
ID: 152, varón 3,2 años HbSS	TAMM <70 cm/s (bilateral)	N/N	Persisten valores bajos	No	01/05/2018 3,6 años
ID 168; mujer 2,2 años HbSS	No valorable por llanto	RM: leucoencefalopatía leve. Angio-RM: N	No realizadas por TPH posterior	No	01/05/2018 2,5 años TPH a los 2,4 años
ID 175, mujer 1,9 años HbSS	No valorable por llanto	-	Pendiente repetir	No	01/05/2018 1,9 años

4.8.2.4. Ecografía doppler transcraneal nunca realizada

En los 15 años de estudio, 5 pacientes de los 118 elegibles no han sido cribados mediante EDTC, 2 de los cuales desarrollan posteriormente un ACV (Tabla 27).

- Los casos ID 24, ID 33 e ID 39, nacidos entre 2003 y 2006 no tiene realizados estudios de EDTC porque no se solicitaron. El primero de los casos sufrió un ACV a la edad de 3,0 años y aunque tiene estudios de EDTC posteriores, se ha contabilizado como paciente sin EDTC para cribado del riesgo de ACV. Los otros 2 pacientes se trasladaron fuera de la CM a los 4,3 y 3,8 años y no fueron nunca valorados mediante EDTC.
- El paciente ID 56 si bien nació en la CM, regresó a su país de origen y sólo volvió temporalmente en el momento de una complicación infecciosa con absceso en un pie para ingreso. Reside fuera del país y no se considera adscrito al programa de seguimiento.
- La paciente ID 89, sufre un ACV a los 3,2 años tras perder 2 citas de EDTC a los 2,6 y 3,0 años.

Tabla 27. Descripción de los pacientes con HbSS y HbS β^0 en los que nunca se realizó EDTC.

Paciente (ID, sexo y edad)	Motivo por el que no se hizo EDTC	ACV y edad	Edad y fecha de último seguimiento
ID 24 Varón HbSS	No solicitada	ACV a los 3,0 años	01/05/2018 13,8 años
ID 33 Varón HbSS	No solicitada	No	22/12/2009 4,3 años Traslado
ID 39 Mujer HbSS	No solicitada	No	08/01/2010 3,8 años Traslado
ID 56 Varón HbSS	Reside en país de origen.	No	12/02/2013 6,8 años
ID 89 Mujer HbSS	Perdidas 2 citas a los 2,6 y 3,0 años	ACV a los 3,2 años	01/05/2018 8,4 años TPH a los 7,7 años

4.8.3. Estudio de las resonancias magnéticas patológicas

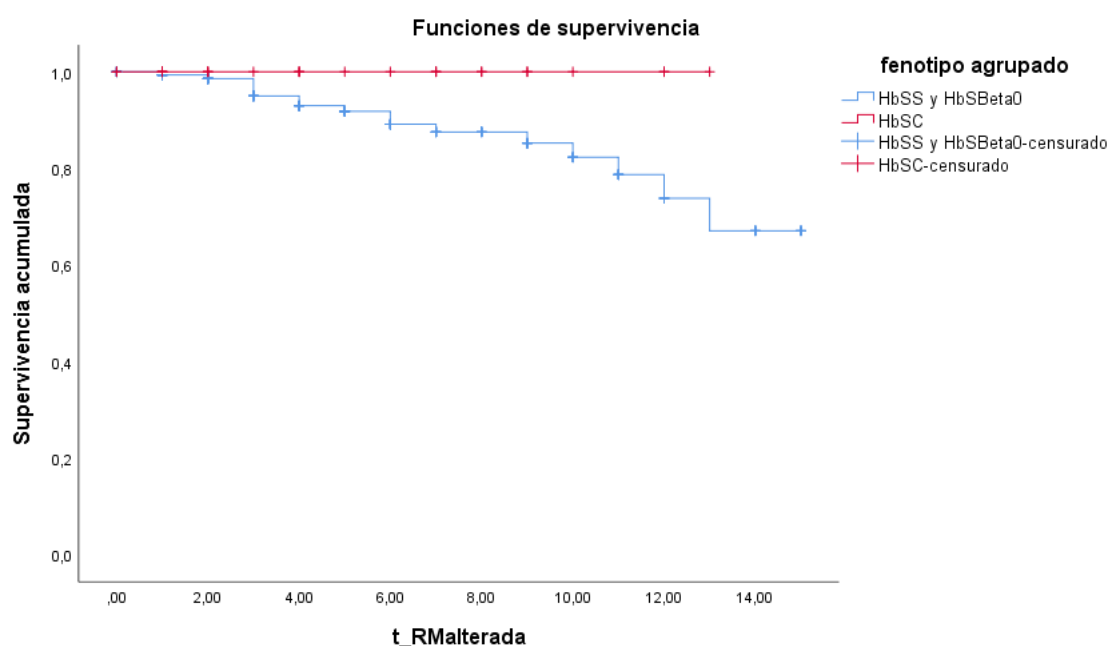


Figura 47. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de alteraciones en la resonancia magnética cerebral, relacionadas con la ECF: ACV, ictus silente tanto leucoencefalopatía como infarto lacunar, vasculopatía tanto estenosis simple como Sd Moyamoya, toxicidades relacionadas con el Alo-TPH como Sd de PRES o toxicidad relacionada con fármacos (67,1% en HbSS/S β^0 y 100% en HbSC).

Con relación a los estudios de RM y Angio-RM, se han estudiado un total de 87 pacientes de la cohorte (82 pacientes con HbSS/S β^0 y 5 con HbSC), siendo la suma total de RM de 179 (174 en pacientes SS/S β^0 y 5 en SC); media global de 0,95 RM por paciente.

En los 15 años de estudio, un total de 17 pacientes de los 87 estudiados (19%), presentan alteración en la RM cerebral, todos ellos con fenotipo grave (HbSS/S β^0). La supervivencia libre de evento (alteración de la RM cerebral) es de 67,1% (Figura 47).

Si se clasifican en función de la lesión de mayor gravedad (Figura 48), 5 pacientes (29,4%) presentan lesiones de ictus isquémico con o sin vasculopatía, 2 paciente presentan vasculopatía sin ictus isquémico (11,7%) y el 41,2% (7/17) presenta imagen de ictus silente sin otras alteraciones.

En relación con el TPH: 2 pacientes presentan Sd de PRES con clínica y lesiones en la RM reversibles en ambos casos y un paciente presenta intoxicación con fenitoína produciendo atrofia cerebelosa asintomática que progresa en el primer control a los pocos meses del diagnóstico, pero que posteriormente persiste estable y sin clínica.

Lesiones en la RM cerebral relacionadas con la ECF

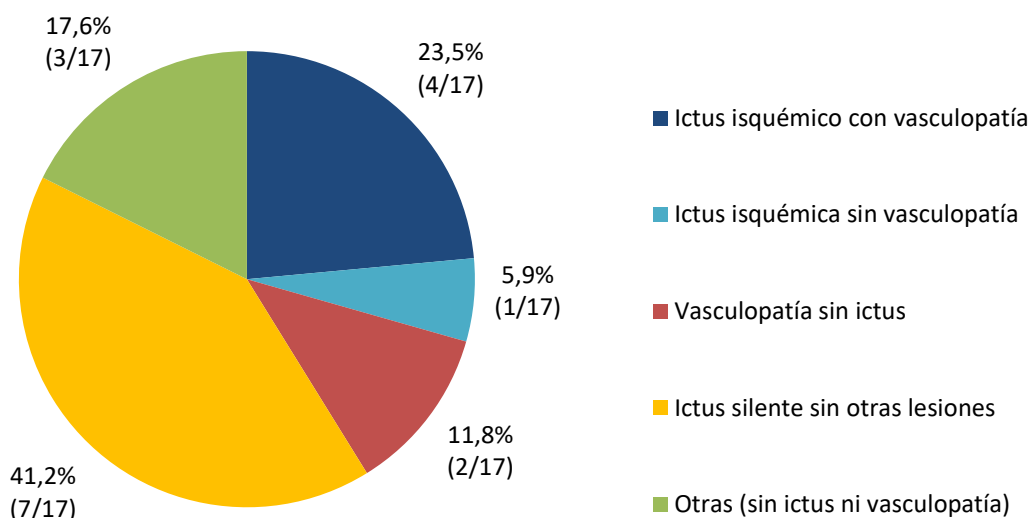


Figura 48. Clasificación de los pacientes en función de las lesiones relacionadas con ECF de la RM cerebral. En otras se incluyen 2 pacientes con Sd de PRES en relación con el TPH (lesiones reversibles en ambos casos) y un paciente con toxicidad por fenitoína, también en relación con el TPH.

Respecto a los infartos silentes (leucoencefalopatía e infartos lacunares), se describe:

- Leucoencefalopatía leve en 8 pacientes.
- Leucoencefalopatía moderada en 2 pacientes
- Leucoencefalopatía grave en 1 paciente.
- Además 3 pacientes con leucoencefalopatía leve asocian infarto lacunar.

En total, los ictus silentes están presentes en 11 pacientes de los 87 pacientes con RM cerebral (12,6%), todos ellos con fenotipo grave. En 7 de los 11 casos (ID31, 41, 66, 71, 75, 129, 168) no se detectan otras lesiones. La paciente ID 27 sufre a los 12,5 años un Sd de PRES (Figura 58), si bien en la RM pos-TPH, solo permanecen las lesiones de leucoencefalopatía leve e infarto lacunar en caudado derecho presentes previo TPH (Figura 57). Los otros 3 pacientes restantes (ID 10, 24, 91) presentan además de ictus silentes, lesiones de gran vaso o vasculopatía.

Tabla 28. Alteraciones relacionadas con la ECF en los estudios de RM y Angio-RM de la cohorte. RT: régimen transfusional. D: derecha. I: izquierda. HSA: hemorragia subaracnoidea. EDAMS: encefaloduroarteriomiosinangiosis.

ID; sexo Fenotipo	Edad: EDTC no normales. RM cerebral alteradas. Angio-RM.	Tratamientos - HU - RT/EAF - TPH Edad inicio-fin (años)	Fecha y edad de último seguimie nto
ID 10 Mujer HbSS	<p>2,3 años: EDTC condicional.</p> <p>5,1 años: EDTC patológica. RM cerebral: leucoencefalopatía leve. Angio-RM: normal.</p> <p>6 años: EDTC persisten patológicas</p> <p>7,6 años: múltiples infartos agudos en territorio cortical y profundo de la ACM D (córtico-subcorticales, sustancia blanca, caudado y lenticular). Angio-RM: oclusión de la división posterior (o inferior) de la arteria ACM D y estenosis segmentaria de segmentos M1 pre y posbifurcación en ambas ACM. Vasos Moyamoya en arterias perforantes y tortuosidad y aumento de vascularización distal en ACP.</p> <p>7,7 años (estudio pre-TPH): nuevo infarto agudo frontotemporal derecho, territorio de ACM D. Angio-RM: Oclusión completa de arteria cerebral media D y estenosis en origen de arteria cerebral media I.</p> <p>8,8 años (+1 año pos-TPH): Atrofia cortico-subcortical frontal bilateral. No nuevas lesiones isquémicas. Angio-RM: amputación de ambas ACA y ACM en Angio-RM.</p> <p>10 años y posteriores (poscirugía Moyamoya): estables.</p>	<p>- HU: no</p> <p>- RT: 5,1 -7,8</p> <p>- TPH: 7,8</p> <p>- Cirugía de EDAMS bilateral: 9,4 y 9,7</p>	01/05/18 14,9 años
ID 21 Mujer HbSS	<p>4,8 años: EDTC condicional.</p> <p>12,1 años: Infarto cerebeloso I. Angio-RM: normal.</p> <p>14 años: infarto cerebeloso I. Leucoencefalopatía leve. Angio-RM normal.</p>	<p>- HU: no</p> <p>- EAF: 12,1– continúa</p> <p>- PAC DL: 12,4 - continúa</p> <p>- No quelación</p>	01/05/18 14,0 años
ID 24 Varón HbSS	<p>3,0 años: infarto agudo en territorio cortico-subcortical y profundo de ACM D (territorio anterior).</p> <p>5,4 años: Nuevo infarto de la ACM D y Angio-RM: Moyamoya bilateral, oclusión completa de ACM, A1 D y estenosis de ACM I.</p> <p>7 años y posteriores (poscirugía Moyamoya): RM y Angio-RM estable.</p>	<p>- HU: no</p> <p>- RT: 3,0 – continúa</p> <p>- DFX: 6,9 – continúa</p> <p>- PAC: 3,0 – continúa</p> <p>- Cirugía de EDAMS bilateral: 6,9 y 7,5</p>	01/05/18 13,8 años
ID 25 Varón HbSS	<p>2 años y posteriores: EDTC normales.</p> <p>4 años: RM y Angio-RM normales</p> <p>11,6 años: atrofia cerebelosa (intoxicación por fenitoína).</p> <p>12 años: leve progresión atrofia cerebelosa.</p> <p>13 años: estable.</p>	<p>- HU: 0,9 -11,3</p> <p>- 1er TPH: 9,8</p> <p>- 2º TPH: 11,5</p>	01/05/18 13,8 años

ID; sexo Fenotipo	Edad: EDTC no normales. RM cerebral alteradas. Angio-RM.	Tratamientos - HU - RT/EAF - TPH Edad inicio-fin (años)	Fecha y edad de último seguimie nto
ID 27 Mujer HbSS	2 y 3 años: EDTC normales. 4,3 años: EDTC patológica. 5,0 años: EDTC normal. 11,8 años: RM normal Angio-RM normal. 12,4 años (pre-TPH): leucoencefalopatía leve e infarto lacunar en caudado D. 12,5 años (día +3 TPH): PRES (lesiones hiperintensas cortico-subcorticales parietooccipitales, parasagitales y frontales sugestivas). Dudosa HSA frontal I. 13,4 años (meningitis neumocócica): sin cambios. Sin lesiones de PRES.	- No RT - HU: 11,9-12,4 - TPH: 12,4	01/05/18 13,5 años
ID 31 Mujer HbSS	6,0 años: EDTC normal. 6,9 años: RM con leucoencefalopatía moderada. Angio-RM normal. 9 años y posteriores: RM estable. Angio-RM normal. EDTC normales.	- HU: 7,3 -continúa.	01/05/18 12,8 años
ID 41 Mujer HbSS	2 años: EDTC normal. 3 años: RM leucoencefalopatía leve. Angio-RM normal. 6 años: sin cambios. 10 años: sin cambios.	- HU: 6,0 -continúa.	01/05/18 12,0 años
ID 48 Varón HbSS	0,6 años: lesiones hipoxico-isquémicas bilaterales. 6 años: RM sin nuevas lesiones, pero con atrofia de zonas limítrofes (frontal y tèmoro-occipital bilateral). Angio-RM: vasculopatía Moyamoya. 8 años y posteriores: estables.	- RT: 0,5 – continúa. - Quelación: 5,8 - continúa - Cirugía EDAMS bilateral 6,4	01/05/18 11,7 años
ID 53 Mujer HbSS	EDTC previas normales. RM preTPH normal. Angio- RM normal. EDTC normales. 9,1 años: Sd de PRES.	- HU: 5,4 – 9,1 - TPH: 9,1	01/05/18 11,5 años
ID 66 Mujer HbSS	4 años: RM y Angio-RM normales. EDTC normales anuales. 9,9 años: EDTC condicional. 10,2 años: leucoencefalopatía leve. Angio-RM normal.	- HU: rechaza en todas las visitas	01/05/18 10,4 años
ID 68 Mujer Hb SS	3,8 años: EDTC patológica 5,2 años: infarto crónico en territorio lenticuloestriado de ACM I. Angio-RM: Estenosis de carótida supraclinoidea D en la salida de las ramas A1 y M1 D y de la salida de la rama M1 I. 10,2 años: RM y Angio-RM sin cambios.	- RT*: 4,0- 10,2 - EAF: 10,2 - continúa. - DFX: 3 - 9,8	01/05/18 10,2 años
ID 71 Varón HbSS	2 años: EDTC normales anuales. 4 años: infartos lacunares y leucoencefalopatía leve en sustancia blanca frontal bilateral. Angio-RM normal. 8,5 años: infartos lacunares y leucoencefalopatía leve sin cambios. Angio-RM normal. Cráneo en cepillo.	- HU: 3,4– continúa	01/0518 9,9 años

ID; sexo Fenotipo	Edad: EDTC no normales. RM cerebral alteradas. Angio-RM.	Tratamientos Edad inicio-fin (años)	Fecha y edad de último seguimie nto
ID 75 Mujer HbSS	2 años: EDTC normales anuales. 4 años: leucoencefalopatía leve. Angio-RM normal. 5 años: EDTC no valorable. RM Leucoencefalopatía leve sin cambios. Angio-RM normal. 9 años: leucoencefalopatía sin cambios. Angio-RM normal.	- HU: 7,2– continúa	01/05/18 9,8 años
ID 89 Mujer HbSS	3,2 años: Infarto agudo parietal D ACM D. 4,3 años: Infarto crónico en territorio de ambas ACM. Leucoencefalopatía grave frontal bilateral y Sd Moyamoya con estenosis grave de ambas ACM y ambas ACA. Infarto lacunar ganglios base D. 5,4 años: Progresión del Moyamoya, oclusión completa de ambas ACM y ambas ACA. Repermeabilización del territorio de ACM D tras cirugía. No infartos ni leucoencefalopatía nueva.	- RT: 3,2 -7,7 - DFX: 4,1 -7,7 - TPH: 7,7 - Cirugía EDAMS bilateral: 5 y 6	01/05/18 8,6 años
ID 91 Varón HbSS	2 años: EDTC normales anuales 5,7 años: EDTC condicional. leucoencefalopatía leve y un infarto lacunar de 6mm. Estenosis de carótida interna distal, ACM proximal y A1 I. 6,5 años: EDTC patológica. 7 años: Estenosis sin cambios, no nuevas lesiones en RM.	- RT: 5,7 -7,8 - EAF: 7,8 – continúa - HU: 6,4 – continúa	01/05/18 8,6 años
ID 129 Mujer HbSS	2 años: EDTC condicional. RM: leucoencefalopatía moderada (mayor de 5mm). Angio-RM normal. 4 años: sin cambios. 5 años: sin cambios.	- HU: 2,2 – continúa	01/05/18 5,7 años
ID 168 Mujer HbSS	1,9 años (estudio pre-TPH): Leucoencefalopatía leve. Angio-RM normal.	- HU: 1,3-2,4 - TPH: 2,4	01/05/19 2,5 años

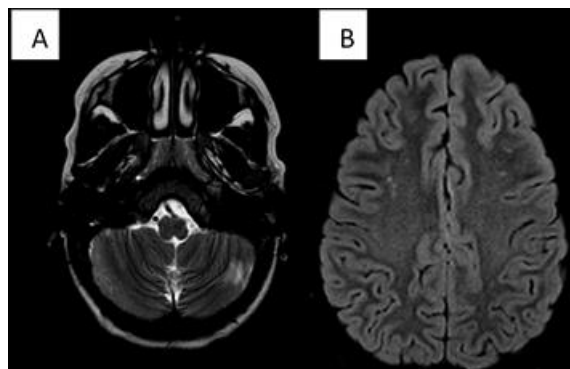


Figura 49. Paciente ID 21, asintomática. Infarto cerebeloso izquierdo que se muestra como una hiperintensidad de señal cortico-subcortical en la periferia del hemisferio cerebeloso izquierdo en la secuencia TSE T2 (A) y leucoencefalopatía leve que se muestra como milimétricas hiperintensidades en la sustancia blanca de ambos lóbulos frontales en la secuencia SPIR FLAIR (B).

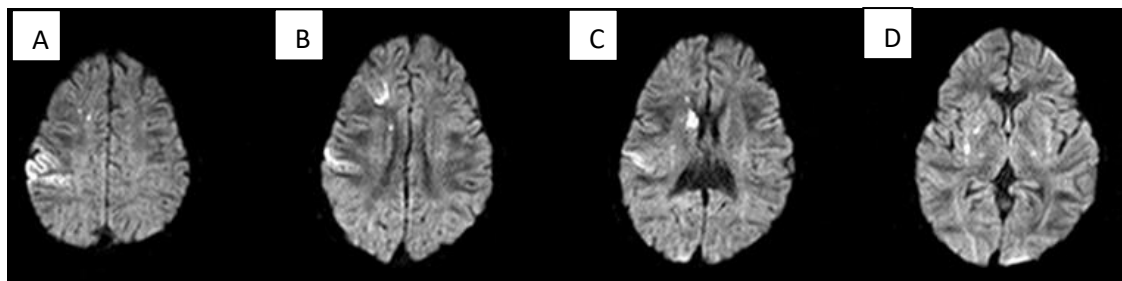


Figura 50. Paciente ID 10. RM cerebral de la paciente a los 7,6 años. Múltiples infartos agudos en territorio cortical y profundo de la arteria cerebral media derecha (córticosubcorticales, sustancia blanca, caudado y lenticular). A-D corresponden a cortes axiales de la secuencia de DWI donde se muestran las áreas de infartos con restricción de la DWI.



Figura 51. Paciente ID 10. Angio-RM: oclusión de la división posterior (o inferior) de la arteria cerebral media derecha y estenosis segmentaria de segmentos M1 pre y posbifurcación en ambas arterias cerebrales medias.

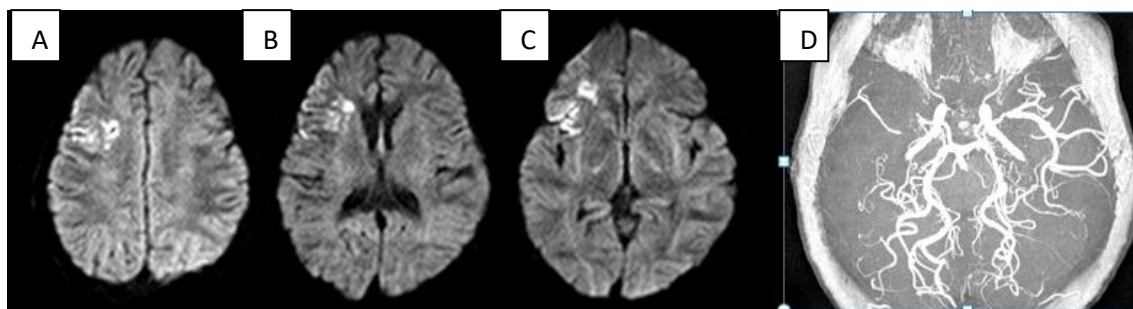


Figura 52. Paciente ID 10. Evolución a los 2 meses. RM de control de ACV previo y pre-TPH.

A-C corresponden a cortes axiales de la secuencia de DWI donde se muestra restricción de la difusión por infarto agudo frontotemporal derecho, asintomático.

La imagen D corresponde a la Angio-RM donde se muestra una oclusión completa de arteria cerebral media derecha y estenosis en origen de arteria cerebral media izquierda.

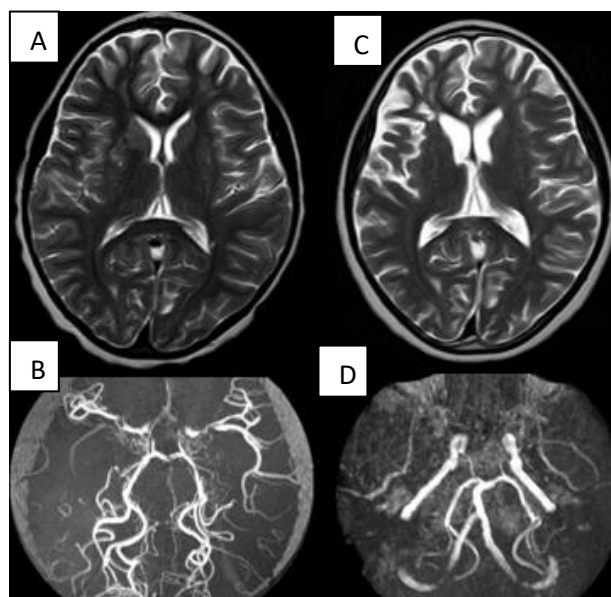


Figura 53. Paciente ID 10. Evolución de los hallazgos de RM y Angio-RM transcurrido 1 año. A: corresponde a un corte axial TSE T2. B: reconstrucción MPR de Angio-RM del polígono de Willis.

Las mismas imágenes obtenidas un año más tarde. C: aparición de signos de atrofia cortico-subcortical. D: secuencia de Angio-RM con amputación de arterias cerebrales anteriores y medias.

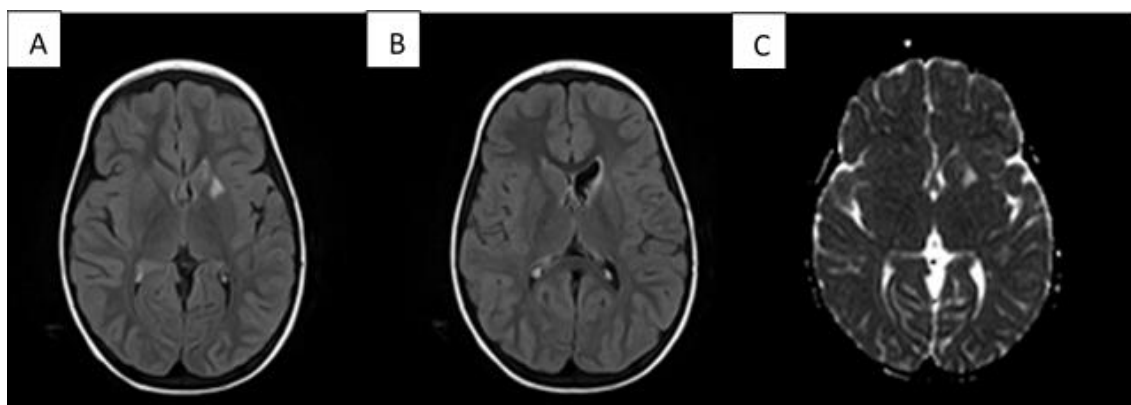


Figura 54. Paciente ID 68, asintomática. Infartos antiguos de territorio lenticuloestriado de arteria cerebral media izquierda. A y B: corresponden a cortes axiales de secuencia SPIR FLAIR. C: mapa ADC. Se observa una lesión hiperintensa en SPIR FLAIR (A), que asocia retracción del asta frontal ipsilateral (B) con difusión facilitada (C).

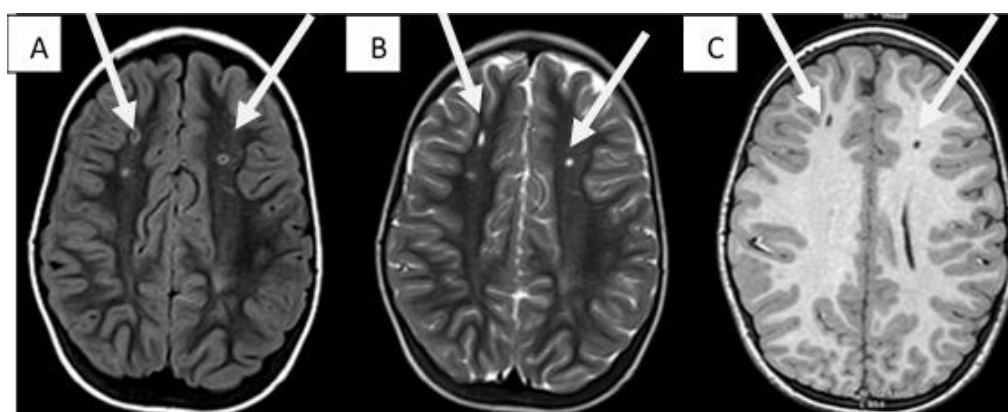


Figura 55. Paciente ID 71. Infartos lacunares y leucoencefalopatía leve en sustancia blanca frontal bilateral. Los infartos lacunares se muestran hipointensos en la secuencia FLAIR (A), hiperintensos en T2 (B) e hipointensos en T1 (C). Mostrados en las imágenes con flechas.

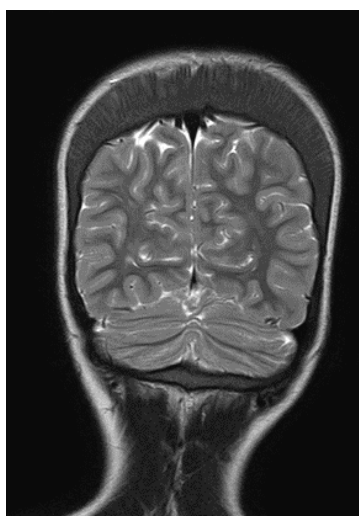


Figura 56. Paciente ID 71, cráneo en cepillo. Secuencia TSE T2 coronal donde se demuestra marcado engrosamiento del diploe craneal.

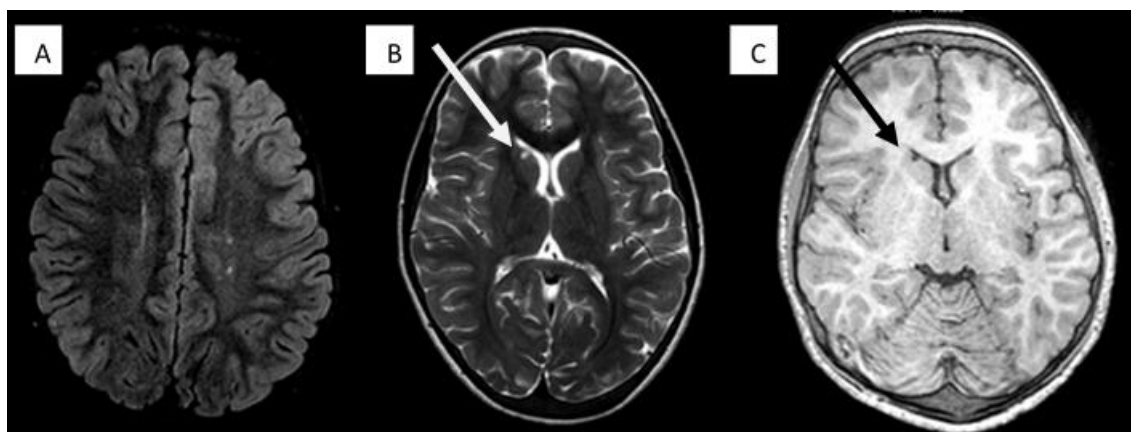


Figura 57. Paciente ID 27. A: Lesiones de leucoencefalopatía leve en secuencia SPIR FLAIR axial. B: corte axial TSE T2. C: T13D axial. La paciente muestra leucoencefalopatía leve con un infarto lacunar en caudado derecho que se muestra hiperintenso en T2 (flecha en B) e hipointenso en T1 (flecha en C).

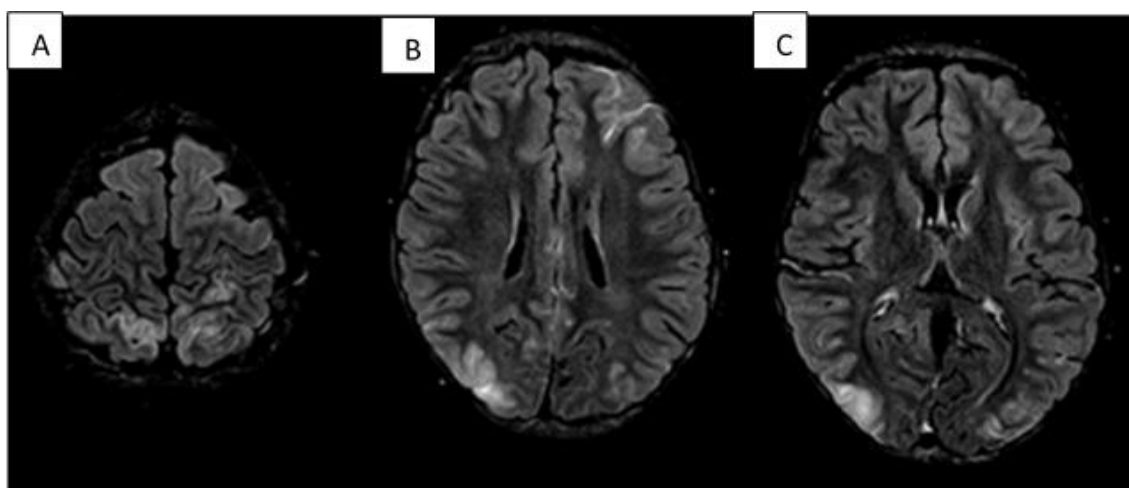


Figura 58. Paciente ID 27 en el día +3 del TPH. RM cerebral compatible con Sd de PRES. A-C corresponden a cortes axiales de secuencia SPIR-FLAIR donde se muestran lesiones hiperintensas cortico-subcorticales parietooccipitales, parasagitales y frontales sugestivos de Sd de PRES.

5. Tratamientos

Los tratamientos médicos iniciados y las cirugías realizadas en los pacientes de la cohorte se recogen en la Tabla 29. La Tabla 30 diferencia entre los pacientes que mantienen el tratamiento a fecha de fin de estudio o fin de seguimiento y los que han interrumpido los distintos tratamientos iniciados.

Tabla 29. Tratamientos médicos iniciados y procedimientos quirúrgicos realizados en los pacientes de la Cohorte Madrileña de ECF. RT: régimen transfusional.

	Nº de pacientes						Edad mediana (p25-p75) al inicio del tratamiento o realización del procedimiento	Tiempo mediana de tratamiento (p25-p75)
	HbSS N = 151	HbSβ ⁰ N = 6	Total HbSS/ Sβ ⁰ N = 157	HbSC N = 27	HbSβ ⁺ N = 3	Total N = 187		
Penicilina	148	6	154 (98%)	27	3	184 (98,4%)	66 días (61-76)	4,8 (1,8-7,5)
Vitamina D	123	6	129 (82,2%)	20	2	151 (80,7%)	68 días (31-729)	3,9 años (2,1-6,7)
Hidroxiurea	77	3	80 (50,1%)	0	0	80 (42,8%)	3,5 años (2,2-6,1)	2,2 años (0,8-4,1)
Transfusiones (RT o EAF)	12	0	12 (7,6%)	0	0	12 (6,4%)	4,9 años (3,4-5,1)	5,3 años (2,6-7,3)
Quelación	10	0	10 (6,3%)	0	0	10 (5,3%)	5,8 años (4,3-6)	4,5 años (2,0-5,9)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	15	0	15 (9,6%)	0	0	15 (8,0%)	5,5 años (2,7-9,1)	
Catéter central	29	0	29 (18,5%)	0	0	29 (15,5%)	4,3 años (2,3-5,2)	
Esplenectomía	9	1	10 (6,4%)	0	0	10 (5,1%)	3,2 años (2,6-3,7)	
Colecistectomía	4	1	5 (3,2%)	0	0	5 (2,6%)	9,9 años (6,3-12,1)	
Adenoidectomía / amigdalectomía	5	0	5 (3,2%)	4	0	9 (4,8%)	4,2 años (3,6-6,9)	
Encefaloduroarteriomi-sinangiosis	4	0	4 (2,5%)	0	0	4 (2,1%)	6,7 años (6,1-7,5)	

Tabla 30. Tratamientos, continuidad o interrupción. Tiempo de tratamiento.

Tratamientos	Nº pacientes (%) que inician tratamiento. Mediana de tiempo de tratamiento (p25-p75)	Nº pacientes (%) que CONTINÚAN tratamiento. Mediana de tiempo de tratamiento (p25-p75)	Nº de pacientes (%) que FINALIZAN tratamiento. Mediana de tiempo de tratamiento (p25-p75)
Penicilina	184 (98,4%) 4,8 (1,8-7,5)	160 (87%) 4,3 años (1,6-7,6)	24 (13%) 5,04 años (4,7-6,3)
Vitamina D	151 (80,7%) 3,9 años (2,1-6,7)	149 (98,6%) 3,9 años (2-6,7)	2 (1,4%) 4,04 años (2,5-5,6)
Hidroxiurea	80 (42,8%) 2,2 años (0,8-4,1)	68 (85%) 2,2 años (0,8-4,0)	12 (15%) 2,8 años (0,7-4,7)
Transfusiones	12 (6,4%) 5,3 años (2,6-7,3)	7 (58,3%) 6,2 años (2,4-9,1)	5 (41,7%) 4,5 años (2-6,7)
Quelación	10 (5,3%) 4,5 años (2,0-5,9)	3 (30%) 5,8 años (4,5-6,4)	7 (70%) 3,6 años (1,1-5,7)

En la Figura 59, se recogen los distintos tratamientos modificadores de la enfermedad (hidroxiurea, régimen transfusional crónico o TPH) en los 157 pacientes con fenotipo grave HbSS/HbS β^0 a fecha de fin de estudio (01/05/2018) o de fin de seguimiento.

Tratamiento modificador en pacientes con fenotipo grave

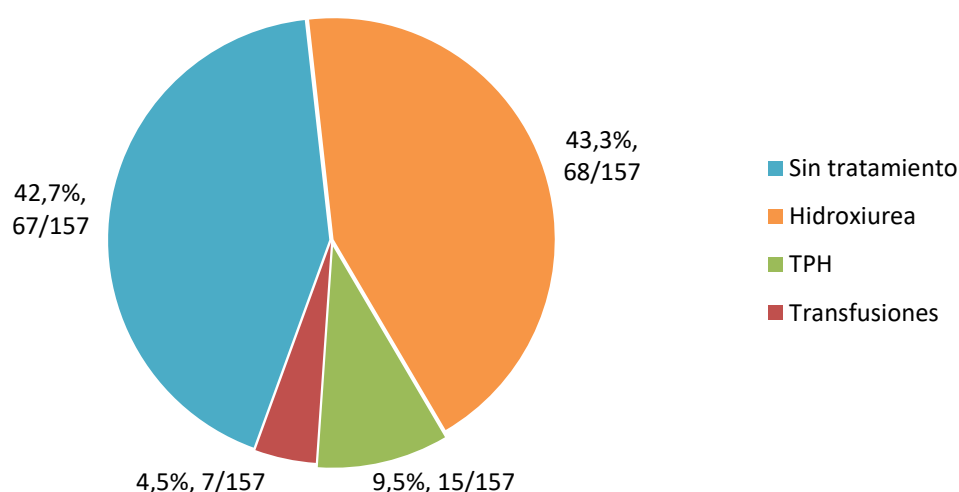


Figura 59. Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad en los 157 pacientes con fenotipo grave HbSS/HbS β^0 de la cohorte a fecha de fin de estudio o último seguimiento.

5.1. Profilaxis con penicilina

El 98,4% de los pacientes (184/187) inician tratamiento con penicilina con una edad mediana de 66 días (p25:61; p75:76) como ya se ha explicado en el apartado de calidad asistencial. La mediana de tiempo de tratamiento en el momento de cierre de estudio a 01/05/2018 es de 4,8 años (p25: 1,8; p75: 7,5). 24 pacientes suspenden la penicilina tras una mediana de tiempo de 5,04 años de tratamiento (p25: 4,7 - p75: 6,3).

Continúan con la profilaxis 160 de los 183 pacientes (86,9%).

- 133 de los 148 pacientes con HbSS (89,9%).
- 5 de los 6 pacientes con HbSβ⁰ (93,3%).
- 22 de los 27 pacientes con HbSC (81,5%).
- Ninguno de los 3 pacientes con HbSβ⁺.

5.2. Hidroxiurea

Inician HU el 50,9% de los pacientes con fenotipo grave (80/157; 77 con HbSS y 3 con HbSβ⁰) con una edad mediana al inicio de 3,5 años (p25:2,2; p75:6,1). El tiempo de tratamiento del total de pacientes con HU es de 2,2 años de mediana (p25:0,8; p75: 4,1). En 12 pacientes se suspende la medicación tras 2,8 años (p25:0,7; p75: 4,7), en todos los casos debido a la realización de Alo-TPH. En relación con la toxicidad por HU, no se registra específicamente en la hoja de datos, sin embargo, no se ha detectado toxicidad grave o irreversible tras la revisión de los 80 pacientes de la cohorte que reciben HU.

5.3. Régimen transfusional

Se inicia régimen transfusional en 12 de 157 pacientes, como se resume en la Tabla 31, todos ellos con fenotipo grave (12/157, 7,6%) a una mediana de edad de 4,9 años:

- En 7 de ellos como profilaxis primaria de ictus tras detectarse EDTC en rango patológico en 6 y por Angio-RM patológica sin ictus en un paciente. En el momento de cierre del estudio, 5 de ellos permanecen libres de ACV.
- En 4 como profilaxis secundaria tras ACV clínico, por detectarse lesión isquémica de gran vaso en la RM cerebral.
- Se inicia igualmente régimen transfusional en un paciente no respondedor a la HU con numerosos ingresos por CVO y STA, sin donante familiar HLA idéntico (ID 36).

En el momento de cierre del estudio (01/05/18) se ha suspendido el régimen transfusional en 5 de 12 pacientes, 3 de ellos por normalización de la EDTC (ID 8, 23, 51), todos ellos con RM y Angio-RM normales y en tratamiento con HU, en los 2 pacientes restantes tras realización de Alo-TPH (ID 10, 89).

Tabla 31. Régimen transfusional o EAF en los pacientes de la cohorte. N: normal. PG: patológico. RT: régimen transfusional. DFX: deferasirox. ICR: insuficiencia renal crónica.

Paciente (ID, sexo, edad y fenotipo)	Descripción evento neuroológico	Evolución	Tratamientos recibidos Inicio-fin (años)	Complicaciones relacionadas con el RT/EAF	Fecha y edad en última consulta
REGIMEN TRANSFUSIONAL INICIADO COMO PREVENCIÓN PRIMARIA DE ACV					
ID 8 Varón 5,1 años HbSS	- EDTC: PG. - RM y Angio-RM: N.	Favorable: normaliza EDTC. RM y Angio-RM: N.	- RT: 5,1 – 6,5 - HU: 5,6 – continúa - DFX: 5,9 – 6,5 - PAC: 5,1 – 7,6	Aloinmunización Anti-E y anti-K	01/05/18 14,9 años
ID 10 Mujer 5,1 años HbSS	- EDTC: PG. - RM: leucoence- falopatía leve. - Angio-RM: N.	ACV y Sd Moyamoya a los 7,6 años con HbS de 35%.	- RT: 5,1-7,8 - TPH: 7,8 - DFX: 5,7 – 7,3 - PAC: 5,1 – 10,5		01/05/18 14,9 años
ID 23 Varón 4,9 años HbSS	- EDTC: PG. - RM y angio-R: N.	Favorable: normaliza EDTC, RM y Angio-RM: N	- RT: 5,0 – 12,4 - HU: 11,9 – continúa - DFX: 6 – 12,1 - Sangrías: 12,6 – 13,4 - PAC: 5,2 – 13,9	Infección PAC <i>Enterobacter aggregans</i>	01/05/18 13,9 años
ID 51 Mujer 4,7 años HbSS	- EDTC: PG. - RM y Angio-RM: N.	Favorable: normaliza EDTC. RM y Angio-RM: N.	- RT: 4,7 – 10,1 - HU: 9,3 – continúa - DFX: 8,0 – continúa - PAC: 4,8 – continúa - TPH programado feb 2019 (12,4)		01/05/18 11,2 años
ID 68 Mujer 4,0 años HbSS	- EDTC: PG a los 3,8 años. Rechazo a iniciar RT los primeros meses. - Falta a 5 citas de RM y Angio-RM (3,9; 4,0; 4,2; 4,9; 5,1 años).	- A los 5,2 años, en la RM: infarto crónico ACM I (asintomática). - Angio-RM: patológica. Posteriormente evolución favorable, RM y Angio-RM estables.	- RT: 4,6 – 10,2 - EAF: 10,2 – continúa - DFX*: 3,0 – 9,8 * Inicio previo a RT por sobrecarga férrica a su regreso de estancia en país de origen - PAC: 4,2 – 10,2 - PAC DL: 10,2 – continúa		01/05/18 10,2 años
ID 91 Varón 6,5 años HbSS	- Asintomático. - RM normal. - Angio-RM: PG.	- No ACV. - RM y Angio-RM estables.	- RT: 5,7 – 7,8 - AEF: 7,8 – continúa - PAC: 5,7 – 7,8 - PAC DL: 7,8 – continúa - HU: 6,4 – continúa	Infección por <i>Enterobacter cloacae</i> del PAC	01/05/18 8,6 años

ID 133 Mujer 5,2 años HbSS	- EDTC: PG. - RM y Angio-RM: N.	- Favorable.	- EAF: 5,2 – continúa - HU: 3,6 – 5,2 - Hickman: 5,2		01/05/18 5,5 años
-------------------------------------	------------------------------------	--------------	--	--	----------------------

REGIMEN TRANSFUSIONAL INICIADO COMO PREVENCIÓN SECUNDARIA DE ACV

ID 21 Mujer 12,1 años HbSS	- Asintomática - RM: infarto crónico cerebeloso I. - Angio-RM: normal.	- No ACV. - Última RM: leucoencefalopatía leve. - Angio-RM: N.	- EAF: 12,1 – continúa - PAC DL: 12,4 – continúa (recambiado)	- Infección PAC por <i>Pseudomonas stutzeri</i> (recambio)	01/05/18 14,0 años.
ID 24 Varón 3,0 años HbSS	- ACV en ACM derecha (territorio anterior).	- Nuevo ACV en ACM derecha (5,4 años) y Sd Moyamoya.	- RT o Ex manual: 3,0 años – continúa - DFX: 6,9 – continúa - PAC: 3,0 – continúa		01/05/18 13,8 años
ID 48 Varón 0,6 años HbSS	- Lesiones hipóxico-isquémicas.	- Vasculopatía Moyamoya.	- RT o Ex manual: 0,6 – continúa - DFX: 5,8 – continúa - PAC: 0,6 – continúa		01/05/18 11,7 años
ID 89 Mujer 3,2 años HbSS	- ACV en territorio ACM D. - Leucoencefalopatía leve. - Angio-RM: patológica y Sd Moyamoya.	- Progresión de vasculopatía Moyamoya.	- RT: 3,2 – 7,7 - DFX: 4,1 – 7,7 - PAC: 3,2 – continúa - TPH: 7,7 año	IRC grado I (relación con DFX)	01/05/18 8,6 años

REGIMEN TRANSFUSIONAL INICIADO CON OTRA INDICACIÓN

ID 36 Varón 4,9 años HbSS	- CVO y STA de repetición pese a HU.	- Favorable.	- HU: 1,1 años – 4,9 años - RT: 4,9 años – 10,3 años - EAF: 10,3 – continúa - DFX: 4,9 - 10,4 años - HU: 8,9 años – 10,3 años - PAC: 1,0 – 10,3 años - PAC DL: 10,3 años – continúa	Infección del PAC por <i>Klebsiella oxytoca</i> (recambio)	01/05/18 12,3 años.
------------------------------------	--------------------------------------	--------------	---	--	------------------------

5.4. Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Se realizan 16 alo-TPH en 15 pacientes que se resumen en la Tabla 32, todos ellos de hermano HLA idéntico (10/10) salvo una paciente con una disparidad en el locus A (9/10). La edad mediana es de 5,5 años (p25: 2,7 años; p75: 9,1 años), 7/15 son varones. Previo al TPH, 2 de los pacientes se encuentran en régimen transfusional por prevención secundaria de ictus (ID 10, ID 89) y 9 de ellos con HU. Precisan quelación por sobrecarga de Fe un total de 3 pacientes, todos ellos con deferasirox. En relación con la morbilidad de los pacientes previo al TPH, 2 pacientes ambos de 2 años de edad, se encuentran asintomáticos y se realiza el TPH conforme a la decisión familiar. En el resto de los pacientes, se han producido los siguientes eventos:

- STA recurrente en 7 pacientes
- CVO recurrente en 8 pacientes
- Meningitis por *Streptococcus pneumoniae* en 1 paciente.
- ACV isquémico y Sd Moyamoya en 2 pacientes.
- Ictus silentes (leucoencefalopatía leve e infarto lacunar) en 2 pacientes.

Respecto a los donantes, 5 son varones, 7 de 15 rasgo falciforme y en su mayoría IgG para citomegalovirus (CMV) positivo (12/15, 80%). Hay incompatibilidad mayor de grupo en 1 caso y menor en 2.

La fuente de progenitores hematopoyéticos en todos los casos es MO y el acondicionamiento mieloablativo.

- Desde enero de 2011 hasta diciembre de 2014, se realizan 8 TPH con el acondicionamiento clásico (busulfán, ciclofosfamida, alemtuzumab).
- Desde enero de 2015 hasta el cierre del estudio, se realizan 8 TPH con acondicionamiento de toxicidad reducida (treosulfán, fludarabina, tiotepa y ATG).

Se produce prendimiento estable en 15 de los 16 trasplantes. El paciente ID 25, sufre un fallo secundario de injerto con reaparición de clínica de ECF en el día +180, pero en el momento de cierre del estudio, se encuentra en quimerismo completo tras un segundo TPH (régimen de toxicidad reducida) del mismo donante. Un paciente (ID 78) se encuentra en quimerismo mixto estable (7% del receptor) con un seguimiento de 3,5 años pos-TPH y libre de inmunosupresión.

- La mediana de prendimiento de plaquetas es 27 días (p25: 20,5; p75: 30,2).
- La mediana de prendimiento de neutrófilos es de 20,5 días (p25: 18,0; p75: 22,7).

Ningún paciente desarrolla EICR crónica ni enfermedad venooclusiva hepática. El 46,6% de los pacientes (7/15) presentan EICR aguda, todos ellos grado I-II salvo un paciente que desarrolla

EICR aguda grado IV con afectación cutánea extensa, hepática e intestinal corticorresistente y sin respuesta tras diversas líneas de tratamiento (fotoaféresis, micofenolato, infliximab), siendo causa de su fallecimiento en el día +51 del Alo-TPH.

La complicación más frecuente es la HTA (73,3%) precisando tratamiento antihipertensivo 11 de 15 pacientes, así como la reactivación del CMV en el 60%.

En relación con las complicaciones neurológicas:

- En 3 pacientes (20%) se producen crisis pese a la profilaxis anticomicial (ID 17, ID 27, ID 53)
- 2 pacientes presentan hemorragia subaracnoidea, ambos con sangrado leve (ID 17, ID 25).
- 2 pacientes presentan Sd de PRES (ID 27, ID 53), con clínica y lesiones de la RM reversibles en ambos casos.
- Un paciente desarrolla atrofia cerebelosa por intoxicación con fenitoína (ID 25), se mantiene asintomático a fecha de fin de estudio.

En relación con las complicaciones tardías y muy tardías relacionadas con el TPH:

- Una paciente (ID 27), con probable incumplimiento de profilaxis infecciosa, presenta una meningitis por *Streptococcus pneumoniae* en el mes +10 del Alo-TPH, todavía en tratamiento con tacrólimus y sin revacunación. Como secuela presenta hipoacusia moderada bilateral neurosensorial.
- Una paciente (ID 10) sufre un shock séptico en el contexto de gastroenteritis por *Salmonella grupo D* a los 2,5 años pos-TPH.
- Una paciente (ID 89) desarrolla microangiopatía trombótica en el mes +8 coincidiendo con infección por Gripe A. La paciente presentaba previo al TPH normotensión pero con un filtrado glomerular (FG) levemente disminuido de 84 ml/min/1,73 m², insuficiencia renal grado G1. Con relación al TPH, inicia en el día +2 aumento de la tensión arterial, llegando a precisar ingreso en UCIP para control de la misma. Al alta del TPH, presenta leve empeoramiento del FG 70 ml/min/m² (insuficiencia renal grado G1) y precisa 2 fármacos (labetalol y nifedipino) para el correcto control de la tensión arterial. Inicia en el mes +7 descenso de plaquetas con trombopenia leve (130-150.000/mm³) y empeoramiento de la función renal (FG 55 ml/min/m²) y en el mes +8 ingresa por Gripe A con claro empeoramiento del FG (hasta 31 ml/min/m², insuficiencia renal grado G3b/G4), de la HTA, así como descenso de la Hb hasta 7 g/dl y de las plaquetas hasta 60.000/mm³. Tras confirmar la microangiopatía mediante biopsia renal, se inicia en el

mes +9 tratamiento con eculizumab. La paciente presenta evolución favorable con normalización del hemograma, de la biopsia renal y estabilización del FG en 60 ml/min/m² (insuficiencia renal grado G2). Se suspende el eculizumab tras 13 meses de tratamiento sin incidencias, sin reaparición de los datos de microangiopatía, si bien, sigue precisando dos fármacos (labetalol y nifedipino) para el correcto control de la tensión arterial.

- Con relación al fallo ovárico secundario al acondicionamiento: 2 niñas reciben busulfán, ambas prepúberes (ID 10, 7 años e ID 69, 4 años). La paciente ID 10 hace el desarrollo puberal de forma espontánea, pero presenta un fallo secundario de ovario a los 6,5 años del TPH (14,3 años de edad). La paciente ID 69 se mantiene prepúber en el momento de cierre de estudio (10,2 años de edad). Desde 2015 se ha ofrecido preservación de corteza ovárica que se ha realizado en 3 de las 4 niñas que reciben acondicionamiento con treosulfán (ID 89, ID 162 e ID 168). La familia de la paciente ID 27 rechazó la preservación ovárica; sin embargo, tras el TPH realiza el desarrollo puberal completo y se ha ofrecido preservación de ovocitos tras estimulación hormonal, que ha realizado sin incidencias.

Así, tras alo-TPH la SG es de 93,8% y la supervivencia libre de ECF (SL-ECF) es de 87,5% con un tiempo de mediana de seguimiento de 3,7 años (p25: 1,7 – p75: 58,3) (Figura 60).

Se obtienen mejores resultados con el acondicionamiento mieloablativo de toxicidad reducida (TT-Flu-Treo-ATG) frente al convencional (BU-CY-Alemtuzumab): SG 100% frente a 87,5% y SL-ECF 100% frente a 75%.

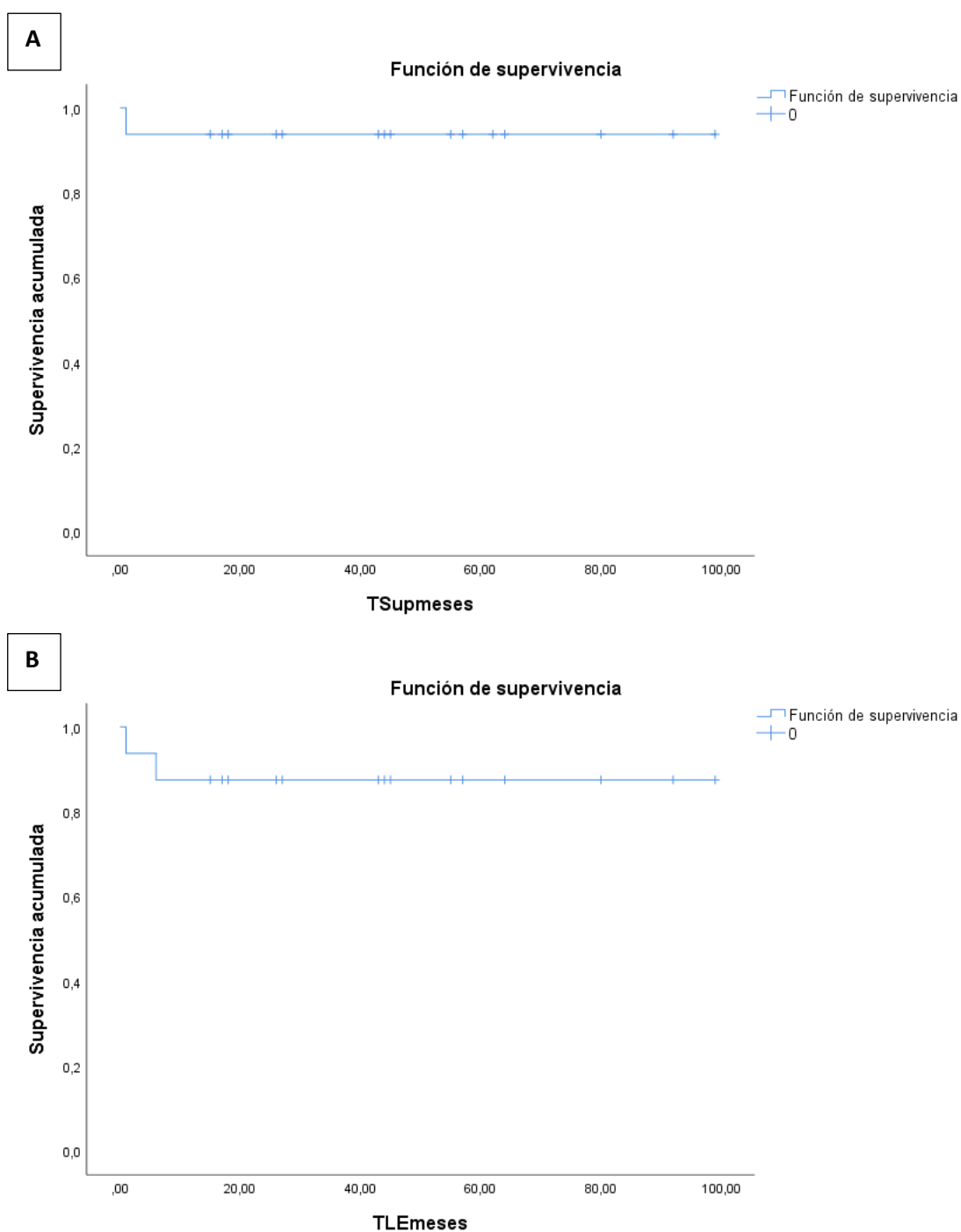


Figura 60. A. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia global tras Alo-TPH en los pacientes de la cohorte 2003-2018: 93,8% (16 procedimientos en 15 pacientes). B. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de Enfermedad Falciforme tras Alo-TPH: 87,5% (16 procedimientos en 15 pacientes).

Tabla 32. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en los pacientes de la cohorte. RT: régimen transfusional. DFX: deferasirox. Bu: busulfán. CY: ciclofosfamida. CsA: ciclosporina A. MTX: metotrexato. MMF: micofenolato de mofetil. FG: filtrado glomerular. EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda. IRA: insuficiencia renal aguda. HSA: hemorragia subaragnoidea. d+: día del Alo-TPH. MAT: microangiopatía trombótica.

RECEPTOR (ID, sexo, fenotipo, edad en el TPH, fenotipo IgG CMV, morbilidad, tratamiento previo)	DONANTE (Sexo, edad, incompatibilidad de grupo sanguíneo: mayor, menor, fenotipo IgG CMV)	Acondicionamiento y Profilaxis EICR	Complicaciones agudas y crónicas	Quimerismo	Fecha y edad en última consulta
ACONDICIONAMIENTO BUSULFÁN-CICLOFOSFAMIDA-ALEMTUZUMAB (2011-2014)					
ID 10 Mujer HbSS 7,8 años CMV+ ACV y Sd Moyamoya HU: 5,6 – 7,8 años RT: 4,9 – 4,8 años	Varón HbAA Incompatibilidad menor CMV+	Bu-Cy- Alemtuzumab CsA-MXT	-Reactivación CMV (d+13) -HTA -Sepsis por <i>Salmonella grupo D</i> (ingreso UCIP) 10,3 años (+2,5 años del TPH)	Completo	01/05/18 14,9 años
ID42 Varón HbSS 5,5 años CMV+ STA y CVO HU: 0,9 – 5,5 años	Mujer HbAA No incompatibilidad CMV+	Bu-Cy- Alemtuzumab CsA-MXT	-Mucositis grado 4	Completo	14/02/14 7,8 años Traslado a otro país de la UE
ID 69 Mujer HbSS 4,8 años CMV+ STA y CVO	Mujer HbAS No incompatibilidad CMV+	Bu-Cy- Alemtuzumab CsA-MXT	-Reactivación CMV (d+7)	Completo	01/05/18 10,2 años
ID 17 Varón HbSS 9,2 años CMV+ STA y CVO HU: 3,8 – 8,8 años	Varón HbAS No incompatibilidad CMV+	Bu-Cy- Alemtuzumab CsA-MXT	-Crisis y HSA leve -EICR a grado IV -Reactivación CMV (d+39) -HTA e IRA -Fallecimiento d+51	Completo	06/04/13 9,3 años
ID 115 Varón HbSS 2,5 años CMV- STA y CVO	Varón Hb AA No incompatibilidad CMV+	Bu-Cy- Alemtuzumab CsA-MXT	-Mucositis grado 4 -Reactivación CMV (d+47)	Completo	01/05/18 6,7 años
ID 25 Varón HbSS 9,8 años CMV+ STA, esplenectomía HU: 0,9 – 11,3 años	Varón HbAS Incompatibilidad mayor CMV-	Bu-Cy- Alemtuzumab CsA-MXT	-Mucositis grado 1 -Reactivación CMV (d+8) -HTA -HSA leve	- Fallo 2º de injerto - CVO en el d+180	01/05/18 13,8 años
ID130 Varón HbSS 2,1 años CMV+ CVO	Mujer HbAS Incompatibilidad menor CMV+	Bu-Cy- Alemtuzumab CsA-MXT	-EICRa grado II cutánea -Mucositis grado 3 -Reactivación CMV (d+9) -HTA y fallo renal agudo	Completo	01/05/18 5,6 años FG: 70 ml/min/1,73 m ²

ID 78 Varón HbSS 6,1 años CMV- CVO, esplenectomía HU: 3,9 - 5,9 años	Varón HbAS No incompatibilidad CMV+	Bu-Cy- Alentuzumab CsA-MXT	No	- Mixto estable (7%)	01/05/18 9,5 años
ACONDICIONAMIENTO TREOSULFAN-FLUDARABINA-TIOTEPIA-ATG (2015-2018)					
ID 136 Varón HbSS 2,8 años. CMV- Asintomático HU: 2,3-2,7 años	Mujer HbAA No incompatibilidad CMV+	Treo-Flu-TT- ATG CsA + MMF	-HTA	Completo	01/05/18 5,2 años
ID 25 * (2º TPH) Varón HbSS 9,8 años CMV+ STA, esplenectomía HU: 0,9-11,3 años	Varón HbAS Incompatibilidad mayor CMV-	Treo-Flu-TT- ATG CsA + MMF	-Intoxicación por fenitoína, atrofia cerebelosa 2ª (asintomático)	Completo	01/05/18
ID 53 Mujer HbSS 9,2 años CMV+ STA HU: 5,4-9,1 años	Mujer HbAA No incompatibilidad CMV+	Treo-Flu-TT- ATG CsA + MMF	-HTA -Crisis y Sd PRES (resolución de clínica)	Completo	01/05/18 11,5 años
ID 27 Mujer HbSS 12,4 años CMV+ CVO. Ictus silente HU: 11,6-12,4 años	Mujer HbAS No incompatibilidad CMV+	Treo-Flu-TT- ATG CsA + MMF	-EICRa (cutáneo y hepático) grado II (d+22) -Mucositis grado III -HTA -Crisis y Sd PRES -Reactivación CMV (d+12) -Embolización catéter a arteria pulmonar -Meningitis Neumocócica (mes +10)	Completo	01/05/18 13,5 años
ID 89 Mujer HbSS 9,1 años CMV+ ACV y Sd Moyamoya Sobrecarga hierro leve (ferr: 1048 µg/L) RT: 3,2-7,7 años DFX: 4,1-9,1 años	Mujer HbAA No incompatibilidad CMV-	Treo-Flu-TT- ATG CsA + MMF	-EICRa grado I cutánea -Mucositis grado 4 -Reactivación CMV (d+50) -HTA -MAT en el mes +8 (gripe A) - IR grado G2 (FG: 60 ml/min/m²)	Completo	01/05/18 8,6 años
ID 131 Varón HbSS 5,3 años CMV+ Meningitis por Neumococo, CVO HU: 1,6-5,3	Mujer HbAA No incompatibilidad CMV+	Treo-Flu-TT- ATG CsA + MMF	-EICRa grado I cutánea -HTA	Completo	01/05/18 5,5 años

ID 162 Mujer HbSS 2,5 años CMV- Asintomática HU: 2,2-2,5 años	Mujer HbAS No incompatibilidad CMV-	Treo-Flu-TT- ATG CsA + MMF	-EICRa grado I cutánea -HTA -Mucositis grado IV	Completo	01/05/18 2,8 años
ID 168 Mujer HbSS 2,4 años CMV+ Esplenectomía. Ictus silente HU: 1,3-2,4 años	Mujer HbAA No incompatibilidad CMV+	Treo-Flu-TT- ATG CsA + MMF	-Reactivación CMV (d+13) -HTA	Completo, solo a 1 mes del TPH en el cierre del estudio	01/05/18 2,5 años

5.5. Transfusiones simples urgentes y exanguinotransfusiones de urgencia

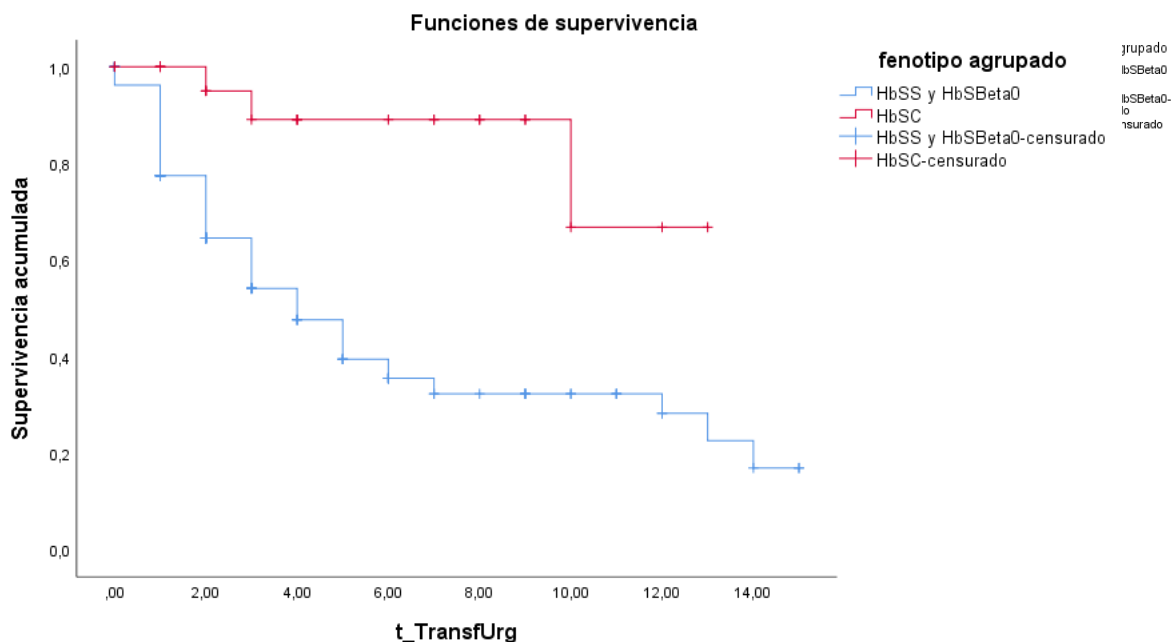


Figura 61. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de transfusión urgente (17% en HbSS/Sβ⁰ y 66,8% en HbSC).

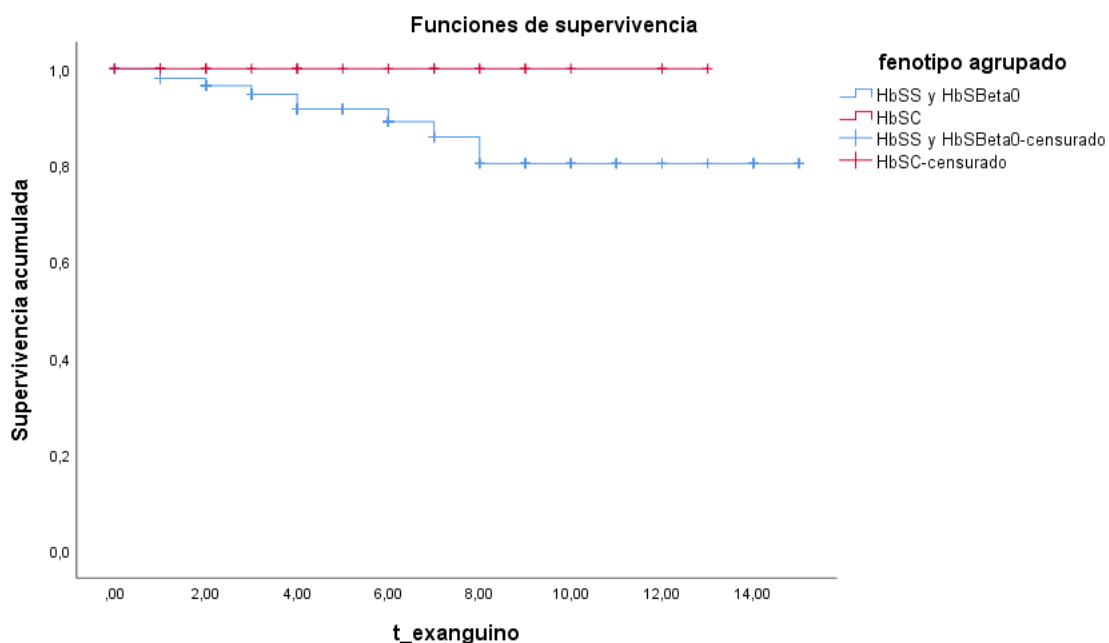


Figura 62. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de exanguinotransfusión urgente (80,3% en HbSS/Sβ⁰ y 100% en HbSC).

En los 15 años de estudio, 86/187 pacientes (45,9%) precisan en algún momento transfusión de hematíes de forma urgente, 80 con HbSS (53% de los pacientes con ACF), 3 con HbS β^0 (50% del total de pacientes con HbS β^0) y 3 con HbSC (11% del total de pacientes heterocigotos HbSC). La supervivencia libre de transfusión por complicación aguda es del 17% en pacientes con fenotipo grave, frente al 66,8% en pacientes con HbSC.

Con relación a la suma de transfusiones urgentes, la hoja de recogida de datos solo valora si el paciente ha sido transfundido o no de forma urgente en cada año de seguimiento y, por tanto, no se cuentan las unidades de hematíes ni el número total de transfusiones recibidas. Pese a esta limitación, la suma de transfusiones urgentes es de 167 en los 83 pacientes con fenotipo grave (HbSS y HbS β^0) frente a un total de 3 transfusiones en los 3 pacientes con HbSC (tasa por 100 pacientes-año: 0,18; IC 95% 0,15-0,21 en HbSS/S β^0 frente a 0,02; IC 95% 0,004-0,06).

En relación con las Ex realizadas de forma urgente, se realizan 30 procedimientos en 17 pacientes, todos ellos con fenotipo grave, siendo la supervivencia libre de Ex en dichos pacientes de 80,3%. Las indicaciones para las Ex son ACV, colestasis intrahepática y CVO o STA con mala evolución pese a transfusión simple.

5.6. Catéteres de vía central

En los 15 años de estudio se colocan un total de 60 catéteres de vía central en 29 pacientes, todos ellos con HbSS (Tabla 33, Tabla 34).

- 27 pacientes tienen PAC con las siguientes indicaciones:
 - Inicio de régimen transfusional en 9 pacientes.
 - Dificil acceso a venas periféricas en 3 pacientes con numerosos ingresos (ID 36, 101, 155).
 - Realización de TPH en 15 pacientes: 2 de los 15 pacientes en los que se hace TPH, ya disponían de PAC por estar en régimen transfusional (ID 10, 89) y 2 pacientes ya tienen puesto el PAC pendientes de hacer el TPH en el momento de cierre del estudio (ID 149, 166).
- PAC de doble luz (PAC-DL) en 4 pacientes en los que se realiza EAF que precisa de dos accesos uno de entrada a la máquina de aféresis y otro de retorno al paciente (ID 21, 36, 68, 91).
- Hickman® en los 15 pacientes previo inicio de quimioterapia de acondicionamiento para el trasplante de MO y en 1 paciente para régimen transfusional con la modalidad de EAF por prevención primaria de ACV.
- Broviac® en paciente tras complicación del Hickman® (ID 130) en el contexto de Alo-TPH.

Las complicaciones producidas en los 60 catéteres se resumen en la Figura 63 y en la Tabla 33.

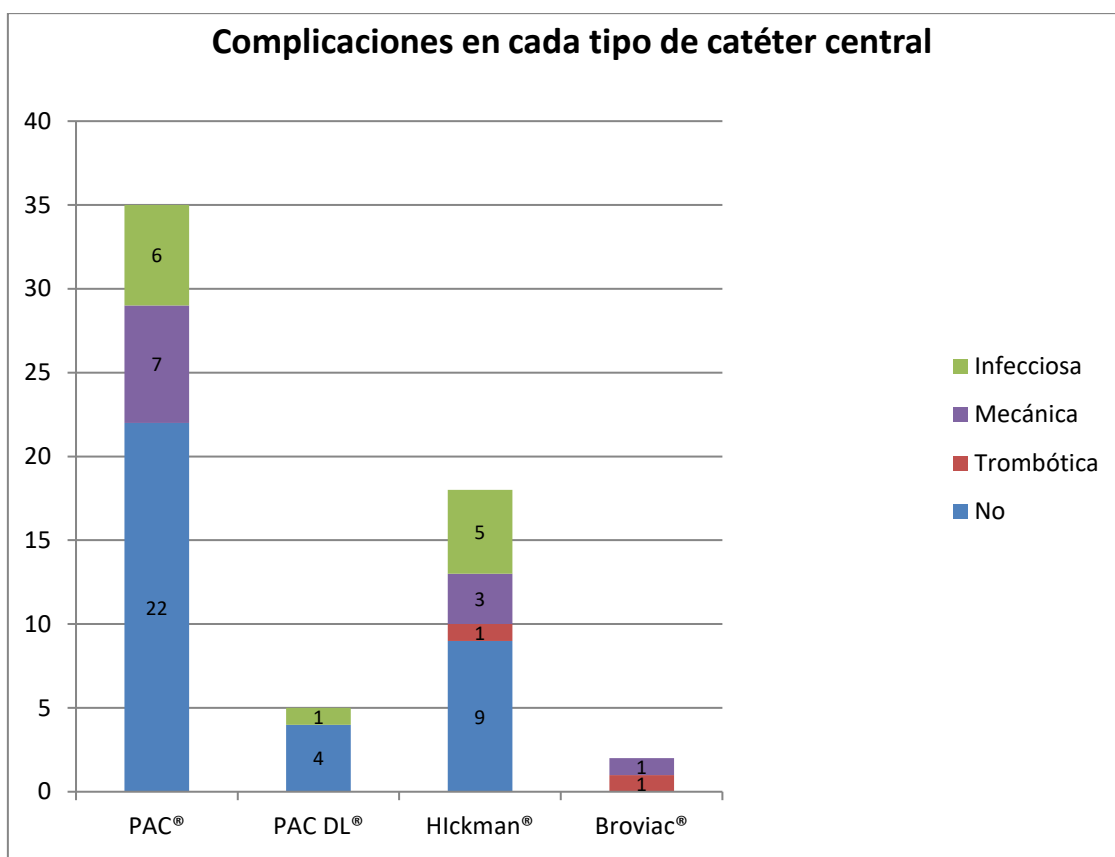


Figura 63. Complicaciones producidas en el total de catéteres de vía central.

Tabla 33. Tasa de complicaciones de los catéteres por cada 1000 días de catéter

	Nº de catéteres	Nº de pacientes	Días catéter	Ratio infección (1000 días de catéter)	Ratio complicac mecánica (1000 días de catéter)	Ratio trombosis (1000 días de catéter)	Ratio total complicaciones (1000 días de catéter)
PAC	35	27	33.784	0,2	0,2	0	0,4
Hickman	18	16	1119	4,5	2,6	0,9	8
PAC DL	4	4	1552	0,6	0	0	0,6
Broviac	2	1	28	-	35,7	35,7	71,4
TOTAL	60	29	36.483	0,3	0,3	0,1	0,7

Tabla 34. Pacientes de la cohorte que precisan catéter central permanente o semipermanente. PAC: port-a-cath®. PAC DL: port-a-cath de doble luz®. Hickman: Hickman®.

Paciente (ID, sexo)	Tipo de catéter central	Edad (años) colocación-retirada	Indicación para su colocación	Complicación	Fecha y edad en última consulta
ID 8 Varón	PAC	5,1 – 7,6.	RT: 5,1 – 6,5 años	No	01/05/2018 14,9 años
ID 10 Mujer	PAC Hickman	5,1 – 10,5. 7,8 – 8	RT: 5,1 – 7,8 años TPH: 7,8 años	No No	01/05/2018 14,9 años
ID 17 Varón	PAC Hickman	9,0 – 9,3 9,1 – 9,3	TPH TPH	No No	06/04/2013 9,3 años
ID 21 Mujer	PAC DL PAC DL	12,4 – 13,9 13,9 - continúa	EAF: 12,1 años – continúa	Si, infección del PAC por <i>Pseudomonas stutzeri</i> (recambio 13,9 años)	01/05/2018 14,0 años
ID 23 Varón	PAC	5,2 – 13,9	RT: 5,3 – 12,4 años	Si, infección PAC por <i>Enterobacter aggregans</i> (8 años) Retirado por falta de uso (13,9 años)	01/05/2018 13,9 años
ID24 Varón	PAC PAC	3,0 – continúa	RT: 3,0 años – continúa.	No, recambio programado	01/05/2018 13,8 años.
ID 25 Varón	PAC Hickman 2º Hickman	9,7 – 13,3 9,9 – 10,3 11,5 – 11,6	TPH: 10,0 años TPH 2º TPH: 11,5 años	No Si, rotura Hickman (retirado) No	01/05/2018 13,8 años.
ID 27 Mujer	PAC Hickman 2º Hickman	11,7 – 13,2 12,4 – 12,4 12,5 – 12,9	TPH: 12,4 años TPH Fotoaféresis	Si, embolización catéter a la arteria pulmonar (retirado) Si, infección (celulitis sin aislamiento en el día +15 del TPH, retirado). No	01/05/2018 13,5 años
ID 36 Varón	PAC PAC PAC DL	1,0 – 1,6 1,6 – 10,5 10,5 – continúa	Dificultad acceso venoso en el contexto de varias complicaciones por ECF. RT: 4,9 – 9,2 años EAF: 10,5 años – continúa.	Si, infección <i>Klebsiella oxytoca</i> (recambio 1,6 años) Si, rotura (recambio 10,5 años por PAC DL) No	01/05/2018 12,3 años
ID 42 Varón	PAC PAC Hickman	4,9 – 5,5 5,5 – 6,4 5,5 – 5,6	TPH: 5,5 años TPH	Si, mala función (recambio 5,5 años) No No	14/02/2014 (traslado) 7,8 años
ID 48 Varón	PAC PAC	0,6 – continúa	RT: 0,6 años – continúa	No, recambio programado	01/05/2018 11, 7 años
ID 51 Mujer	PAC	4,7 – continúa	RT: 4,7 – 10,1 años TPH programado para los 12,4 años	No	01/05/2018 11,2 años
ID 53 Mujer	PAC Hickman	8,6 – 10,5 9,0 – 9,2	TPH: 9,2 años TPH	No	01/05/2018 11,5 años
ID 68 Mujer	PAC PAC DL	4,2 – 10,2 10,2 – continúa	RT: 4,6 – 10,2 años EAF: 10,2 años – continúa	No, cambio PAC por PAC DL programado	01/05/2018 10,2 años
ID 69 Mujer	PAC Hickman	4,4 – 5,8 4,7 – 4,8	TPH: 4,8 años TPH	No Si, retirado por infección por <i>S. aureus</i> meticilin resistente.	01/05/2018 10,2 años
ID 78 Varón	PAC Hickman	5,3 – continúa 6,1 – 6,5 años	TPH: 6,1 años TPH	No Si, trombosis parcial resuelta	01/05/2018 9,5 años
ID 89 Mujer	PAC Hickman	3,2 – continúa 7,7 – 7,8 años	RT: 5,7 – 7,7 años TPH: 7,7 años	No Si, infección <i>Staphylococcus epidermidis</i> , se retira	01/05/2018 8,6 años
ID 91 Varón	PAC PAC DL	5,7 – 7,8 7,8 – continúa	RT: 5,7 – 7,8 años EAF: 7,8 – continúa	Si, infección por <i>Enterobacter cloacae</i> (no retirado) No	01/05/2018 8,6 años

ID 101 Varón	PAC PAC	0,6 – 5,7 5,7 - continúa	Dificultad acceso venoso en el contexto de varias complicaciones por ECF.	Si, recambio por mala función. No	01/05/2018 8,1 años
ID 115 Varón	PAC Hickman	2,2 – 3,8 2,5 – 2,7	TPH: 2,5 años TPH	No No	01/05/2018 6,7 años
ID 130 Varón	PAC PAC PAC Hickman Broviac Broviac	1,5 – 2,3 2,3 – 2,4 2,4 - 4,8 1,6-1,6 1,7 – 1,8 2,1 – 2,2	TPH: 2,1 años	Si, recambio por mala función Si, recambio por mala función No Si, infección por <i>S. aureus</i> meticilin resistente, retirado. Si, recambio por rotura. Si, trombosis del broviac retirado.	01/05/2018 9,5 años
ID 131 Varón	PAC PAC Hickman	4,5 – 4,9 5,2 – continúa 5,3 – 5,4	TPH: 5,3 años	Si, infección y endocarditis por <i>S. aureus</i> meticilin resistente, retirado. No Infección sin aislamiento (retirada por celulitis).	01/05/2018 5,5 años
ID 133 Mujer	Hickman	5,2 – continúa	EAF: 5,2 – continúa	No	01/05/2018 5,5 años
ID 136 Varón	PAC Hickman	1,9 – 2,9 2,8 – 2,9	TPH: 2,8 años	Si, retirada por infección por <i>Acinetobacter sp.</i> y <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (retirado) No	01/05/2018 5,2 años
ID 149 Varón	PAC	3,9 – continúa	TPH programado en junio 2015	No	01/05/2018 4,2 años
ID 155 Varón	PAC	3,1 – continúa	Dificultad acceso venoso en el contexto de varias complicaciones por ECF.	Si, mal funcionamiento que obliga a recolocación, sin recambio.	01/05/2018 3,5 años
ID 162 Mujer	PAC PAC Hickman	2,2 – 2,3 2,5 – 3,5 2,5 – 2,7	TPH: 2,5	Si, infección por <i>Burkholderia cepacia</i> , retirado. Si, mecánica, externalización cazoleta. No	01/05/2018 2,8 años
ID 166 Varón	PAC	2,5 – continúa	TPH programado en junio 2018	No	01/05/2018 2,6 años
ID 168 Mujer	PAC Hickman	1,9 – continúa 2,5 – continúa	TPH 2,4 años	No No	01/05/2018 2,5 años

5.7. Ingreso en UCIP

Se producen 23 ingresos en UCIP en 18 pacientes de la cohorte madrileña durante los 15 años de estudio. La edad mediana al ingreso es de 3,5 años (p25:2,40; p75:9,45) con una estancia mediana de 1,9 días (p25: 1,13; p75: 3,83).

El motivo más frecuente de ingreso es el STA en 9/23 ingresos, seguido de las complicaciones neurológicas: 2 ictus, 1 AIT y 2 Sd de PRES, así como un paciente con crisis febriles y parada cardiorrespiratoria por causa no identificada. Las infecciones graves son responsables de 4 ingresos (2 meningitis por *S. pneumoniae*, 1 sepsis por *Salmonella* y 1 osteomielitis por *Salmonella*). En ocasiones se precisa ingresos en UCIP para canalización de vías, bien para transfusión simple en el caso de secuestro esplénico en situación de shock hipovolémico o bien para canalización de vía central para Ex en caso de CVO grave, colestasis intrahepática, STA o complicación neurológica (Tabla 35).

Tabla 35. Ingresos en UCIP de los pacientes de la Cohorte. VCM: ventilación mecánica convencional. CPAP: presión positiva continua en vía aérea. BIPAP: presión positiva de vía aérea de dos niveles, para inspiración y espiración. NorA: noradrenalina.

Paciente (ID, sexo, y fenotipo)	Edad	Motivo ingreso UCIP	Días ingreso	Soporte y procedimientos	Evolución	Fecha último seguimiento y edad
ID 8 Varón HbSS	12,9 años	CVO	1 día	Canalización vía central para Ex	Favorable	01/05/2018 14,9 años
ID 10 Mujer HbSS	0,5 años	STA, dificultad respiratoria	8 días	VCM 6 días CPAP 2 días	Favorable	01/05/2018 14,9 años
	10,3 años	Sepsis por <i>Salmonella grupo D</i>	4 días	Dopamina y NorA	Favorable	TPH a los 7,8 años
ID 24 Varón HbSS	3,0 años	ACV isquémico	1 días	Canalización vía central para Ex	Favorable	01/05/2018 13,8 años
ID 27 Mujer HbSS	0,7 años	Osteomielitis por <i>Salmonella</i>	1 día	Observación	Favorable	
	12,4 años	PRES día +3 del Alo-TPH (HTA + convulsión tónico-clónica)	3 días	Monitorización, control de HTA y monitor de función cerebral	Favorable, RM basal	01/05/2018 13,5 años
	13,3 años	Meningitis por <i>Streptococcus Pneumoniae</i>	3 días	Monitorización	Favorable sordera neurosensorial	TPH a los 12,4 años
ID 41 Mujer HbSS	9,3 años	Colestasis intrahepática	1 día	Canalización vía central para Ex	Favorable	01/05/2018 12,0 años
ID 48 Varón HbSS	0,6 años	Shock hipovolémico, parada cardiorrespiratoria	8 días	VCM 2 días Adrenalina durante la parada, posteriormente sin soporte inotrópico	Favorable	01/05/2018 11,7 años
ID 53 Mujer HbSS	9,1 años	PRES en el día +1 del Alo-TPH (HTA, crisis tonicoclónicas, hemianopsia)	7 días	Control de HTA	Favorable	01/05/2018 11,5 años TPH a los 9,1 años
ID 66 Mujer HbSS	2,9 años	STA y secuestro esplénico	1 día	Oxigenoterapia convencional, transfusión y observación	Favorable	01/05/2018 10,4 años
	3,6 años	Secuestro y STA	1 día	Observación	Favorable	
ID 78 Varón HbSS	3,4 años	Secuestro esplénico (Hb: 3 g/dL, Plaquetas 37.000/mm ³)	2 días	Soporte transfusional	Favorable	01/05/2018 9,5 años TPH a los 6,1 años
ID 89 Mujer HbSS	3,2 años	ACV isquémico	1 día	Canalización de vía central para Ex y monitorización neurológica	Secuela cognitiva	01/05/2018 8,6 años TPH a los 7,7 años

ID 92 Varón HbSS	0,8 años	Parada respiratoria y crisis febril atípica (RM cerebral normal. EEG normal, cultivo LCR y hemocultivos negativos)	2 días	VMC 24 horas	Favorable	05/03/2012 2,4 años
ID 103 Varón HbSβ ⁰	7,4 años	AIT	2 días	Canalización central EAF Observación neurológica	Favorable	01/05/2018 7,6 años
ID 120 Varón HbSS	4,1 años	STA	1 día	Canalización de vía central y Ex	Favorable	01/05/2018 6,4 años
ID 127 Varón HbSS	3,6 años	STA y empeoramiento del SAOS	5 días	CPAP	Favorable tras adenoidectomía y amigdalectomía (3,8 años)	01/05/2018 5,8 años
	3,8 años	STA y empeoramiento del SAOS	8 días	BIPAP y CPAP Canalización vía central y Ex		
ID 131 Varón HbSS	1,2 años	Meningitis por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 días	Monitorización	Favorable	01/05/2018 5,5 años TPH a los 5,3 años
ID 134 Varón HbSS	2,8 años	Secuestro esplénico	1 día	Canalización de vía central para soporte transfusional	Favorable	01/05/2018 5,5 años
ID 137 Varón HbSS	4,0 años	STA	2 días	BIPAP Canalización vía central y Ex	Favorable	01/05/2018 5,1 años
ID 149 Varón HbSS	2,0 años	STA	2 días	BIPAP Canalización vía central y Ex	Favorable	01/05/2018 4,2 años
152 Varón HbSS	3,1 años	Secuestro esplénico (Hb 3,8 g/dL)	1 día	Canalización de vía central para soporte transfusional	Favorable	01/05/2018 3,6 años
161 Varón HbSS y α-/αα	2,5 años	STA	5 días	BIPAP Canalización vía central y Ex	Favorable	01/05/2018 2,9 años

6. Efectos adversos específicos relacionados con los tratamientos

6.1. Sobrecarga de hierro

Debido a la sobrecarga de Fe, 10 pacientes inician tratamiento quelante con deferasirox durante una mediana de tiempo de 4,5 años. Todos ellos se encuentran en régimen transfusional salvo un paciente, que precisa quelación durante 5 meses debido al aumento de ferritina por las transfusiones realizadas como preparación al TPH. En 7/10 pacientes se interrumpe la quelación, en la mayoría de los casos (5/7) debido al fin del régimen transfusional. Sin embargo, en 2 pacientes se ha suspendido debido al cambio de transfusiones simples mensuales por EAF. Así de los 7 pacientes que permanecen en régimen transfusional en el momento de cierre del estudio, 5 de ellos están en régimen de EAF y no precisan quelación de Fe y los otros 2 continúan con transfusiones simples o Ex parcial manual y mantienen tratamiento con deferasirox (ID 26 e ID 48).

El paciente ID 23 recibe deferasirox durante el régimen transfusional iniciado como prevención primaria del ACV. Las transfusiones se suspenden a los 12,4 años sin incidencias tras el inicio de HU en los meses previos y durante los meses posteriores se realizan sangrías, finalizadas a la edad de 13,4 sin incidencias (Tabla 31).

La paciente ID 51 persiste con sobrecarga de Fe tras el régimen transfusional establecido como prevención primaria de ACV y se mantiene tratamiento con deferasirox en espera de un próximo Alo-TPH en los siguientes meses.

6.2. Aloinmunización

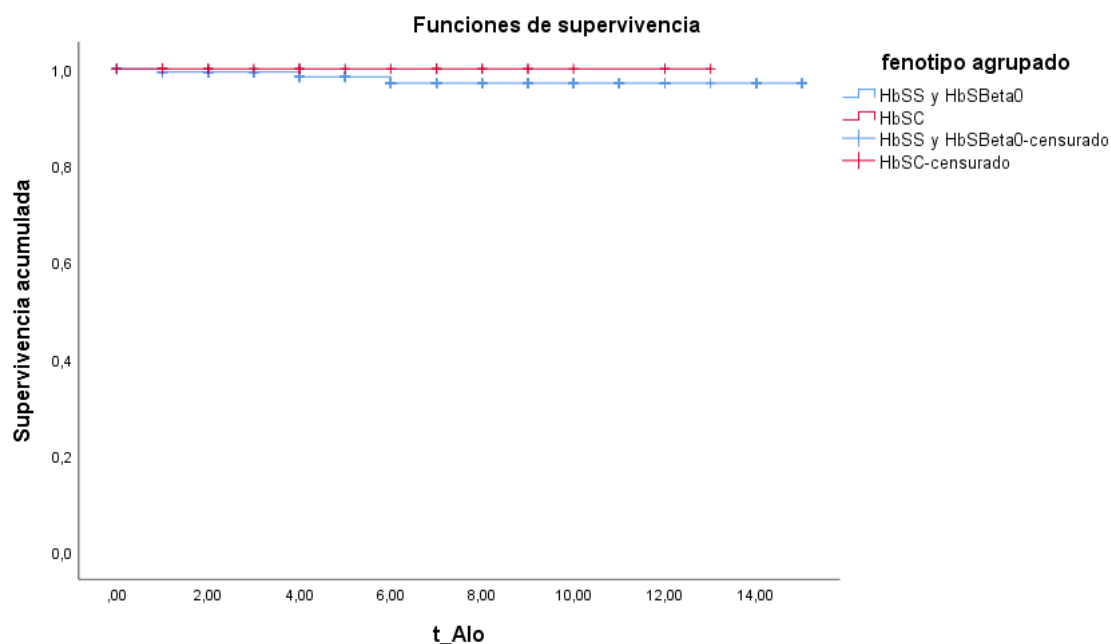


Figura 64. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de aloinmunización (97% en pacientes con HbSS/ β^0 y 100% en pacientes HbSC).

En el estudio, se describen 3 pacientes con aloinmunización (Tabla 36), todos ellos con fenotipo grave, siendo la supervivencia libre de aloinmunización del 97% en dicha población (Figura 64).

- El paciente ID 8, es derivado al HGUGM a los 5 años de edad debido a EDTC en rango patológico. Tras colocación de catéter central tipo PAC, inicia régimen transfusional en parte en el centro de referencia y en parte en su hospital de origen más cercano al domicilio. Se detectan Ac anti-E y Anti-K en el banco de sangre del HGUGM previo a la tercera y cuarta transfusión realizada en el centro de referencia, que sin embargo eran la número 11 y 13 para el paciente.
- El paciente ID 36 presenta una expresión clínica de la enfermedad grave, sumando en sus 12,3 años de seguimiento, 28 episodios de CVO moderada o graves. Debido a la no respuesta a HU, se inició régimen transfusional a los 4,9 años y ha recibido en total 225 concentrados de hemáties. Todas las transfusiones han sido con fenotipo eritrocitario ampliado (RhCcDEe) y Kell (K, k) compatibles salvo en 4 ocasiones en las que no se transfundieron concentrados de hemáties Kell compatibles: a los 3,6; 8,1; 8,2 y 8,7 años de edad. Este paciente, a los 4,2 y 9,5 años desarrolló Ac Anti-Kp^a y Ac anti-K respectivamente.

- El paciente ID 101, desarrolla Ac Anti-Fy^a (sistema Duffy) a los 8 meses de edad tras 3 transfusiones realizadas por 3 complicaciones agudas (CVO, Sd febril con anemización y CVO). Se ha transfundido únicamente en el HGUGM hematíes con fenotipo eritrocitario ampliado: ABO-RhCcDEe y Kell.

Tabla 36. Resultados: aloinmunización en los pacientes de la cohorte de ECF en la CM. CH: concentrado de hematíes. RT: régimen transfusional.

Paciente (ID, sexo y fenotipo)	Aloanticuerpo Nº CH previos Edad	Indicación aguda/crónica (motivo)	Total CH	Tratamientos	Fecha y edad en el último seguimiento
ID 8 Varón HbSS	Anti-E tras 11 CH, 6 años Anti-K tras 13 CH, 6,2 años	Crónica Crónica (prevención 1ª ACV)	29	- RT: 5,1 – 6,5 años - HU: 5,6 años – continúa - DFX: 5,9 – 6,5 años - PAC: 5,1 – 7,6 años	01/05/2018 14,9 años
ID 36 Varón HbSS	Anti-Kp ^a tras 17 CH, 4,2 años Anti-K tras 86 CH, 9,5 años	Crónica Crónica	225	- HU: 1,1 – 4,9 años - RT: 4,9 – 10,3 años - EAF: 10,3 años – continúa - DFX: 4,9 – 10,4 años - HU: 8,9 – 10,3 años - PAC: 1,0 – 10,3 años - PAC DL: 10,3 años – continúa	01/05/2018 12,3 años
ID 101 Varón HbSS	Anti-Fy ^a tras 3 CH 0,8 años	Aguda (CVO)	22	- PAC: 0,6 – continúa - HU: 0,9 – continúa	01/05/2018 8,1 años

6.3. Reacción hemolítica transfusional tardía (RHTT)

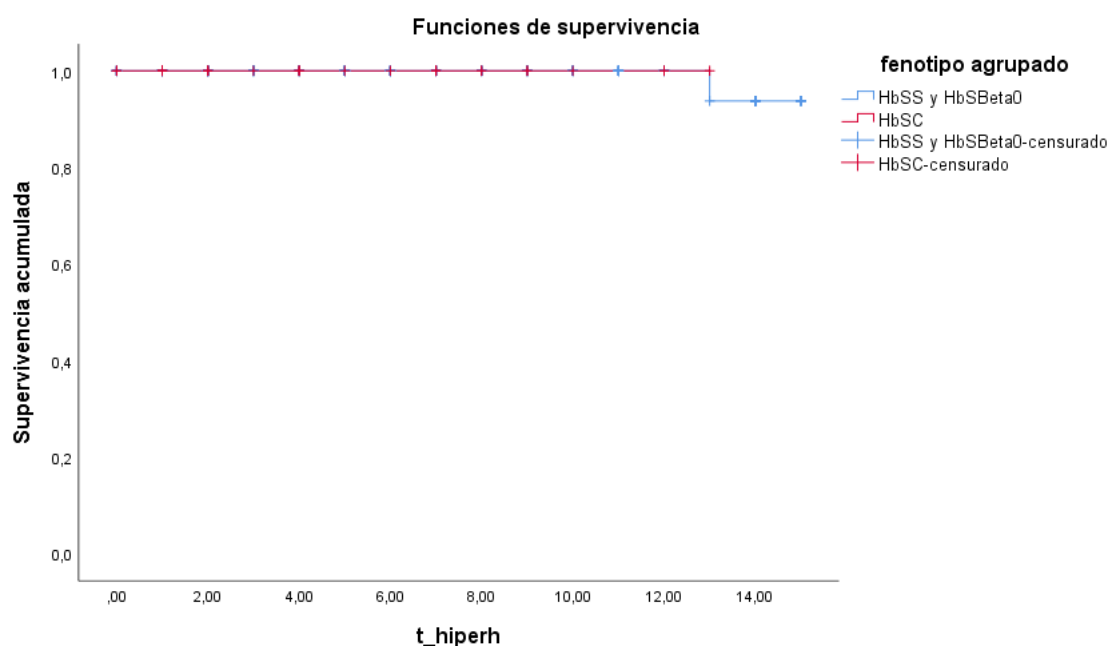


Figura 65. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de síndrome hiperhemolítico (93,8% en pacientes con HbSS/ β^0 y 100% en pacientes HbSC).

Solo se produce una RHTT en un paciente (ID 8) que estaba previamente aloinmunizado con 2 aloAc: Anti-E y anti-K, aparecidos en el contexto de régimen transfusional como prevención primaria de ACV a los 6 y 6,2 años de edad. Tras suspender el régimen transfusional y hasta el cierre del estudio, ha precisado por complicaciones agudas graves transfusión simple en 4 ocasiones y exanguinotransfusión 2 veces. A los 13 años, ingresó por CVO muy grave y mal control del dolor pese a morfina en perfusión, precisando transfusión simple y posterior Ex parcial manual. Tras la resolución del cuadro reingresó a los 8 días con astenia, presentando Hb de 5,1 g/dL, reticulocitosis con 683.000/mm³, LDH 740 U/L, bilirrubina total 5,7 mg/dL (directa de 0,6) y coombs directo inicialmente negativo, pero posteriormente positivo (estudio de panaglutinina positiva). Preciso tratamiento con inmunoglobulina inespecífica intravenosa (1 g/Kg/día, 2 días) y metilprednisolona 500 mg/24 horas, durante 3 días. Presentó buena respuesta con aumento de Hb de forma progresiva alcanzando cifras al alta de 8,2 g/dL. Se descartó infección por parvovirus B19, virus Epstein-barr y CMV.

La supervivencia libre de RHTT es de 93,8% en pacientes con fenotipo grave a los 15 años (Figura 65).

No se han descrito infecciones asociadas a las transfusiones.

VI - DISCUSIÓN

1. Resultados del cribado neonatal de ECF y evaluación del programa en la CM

La prevalencia de RN con ECF en la CM tras 15 años desde la implantación de cribado neonatal (01/05/2003 – 01/05/2018) es de 1/5552 (0,18 por cada 1000 RN). Es por tanto, la segunda enfermedad diagnosticada en frecuencia dentro del programa de cribado neonatal para la detección precoz de enfermedades endocrino-metabólicas de la CM que incluye: hipotiroidismo congénito, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperfenilalaninemias, ECF, errores congénitos del metabolismo de ácidos grasos, errores congénitos del metabolismo de aminoácidos y errores congénitos del metabolismo de ácidos orgánicos (Tabla 37).

Tabla 37. Prevalencia de ECF y de las otras enfermedades incluidas en el programa de cribado neonatal de la CM

Enfermedad	Hipotiroidismo	ECF	Fibrosis Quística	Fenilcetonuria	Hiperplasia suprarrenal congénita
Prevalencia	1/1845	1/5552	1/6315	1/17 883	1/21 033
Incidencia (1:1000)	0,54	0,18	0,158	0,055	0,047

La incidencia de RN rasgo falciforme (fenotipo FAS en el HPLC neonatal) ha ido aumentando progresivamente de 1/412 RN en el estudio piloto, a 1/259 en el análisis realizado en el tercer año del programa de cribado neonatal de ECF en la CAM y 1/213 en el estudio actual como se resume en la Tabla 38 (123,126). Este incremento puede ir relacionado con el aumento del porcentaje de madres con nacionalidad extranjera en la CM, que en 1999 era de 8,9% y en 2017 de 21,7%, siendo la mediana de madres extranjeras en la CM en el periodo de estudio del 22,5% (p25:21,1; p75: 24,6). Si bien, este dato debe tomarse con cautela puesto que en los datos extraídos del Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid, no se dispone de la nacionalidad de las madres (146).

Tabla 38. Prevalencia neonatal de ECF en el piloto, en la primera evaluación de la implantación del cribado de ECF en la CM y en el estudio actual tras 15 años.

	Número de muestras	Número e incidencia de pacientes con ECF confirmados (SS, SC, Sβ+, Sβ0)	Número e incidencia de pacientes con fenotipo FS en HPLC neonatal	Incidencia de pacientes con fenotipo FAS en HPLC neonatal
Estudio piloto (123)	N=29 253 Muestras aleatorias de las recibidas en el laboratorio HGUGM entre 1999-2000	No analizado	N=5 (0,17/1000) 1/5851	2,42/1000 (1/412)
Evaluación en el tercer año (126)	N=190 238 Todas desde el 01/05/2003 al 31/12/2005	N=31 (0,16/1000)	N=26 (0,14/1000) 1/7316	3,8/1000 (1/259)
Estudio actual: evaluación tras 15 años	N=1 038 324 Todas desde el 01/05/2003 al 30/04/2018	N=187 (0,18/1000)	N=159 (0,15/1000)	4,7/1000 (1/213)

En el estudio piloto, la prevalencia de RN con fenotipo FS en la cromatografía neonatal (excluyendo los pacientes dobles heterocigotos SC) fue de 1/5851 pacientes (0,17/1000); sin embargo, en la primera evaluación, transcurridos 3 años desde la implantación del cribado en la CM, dicha prevalencia descendió a 1/7316 (0,14/1000) (Tabla 38). En el estudio actual se objetiva un valor intermedio de 0,15/1000 pacientes con fenotipo FS (123,126) (Tabla 38). Una de las posibles razones que justifiquen la menor prevalencia de enfermos con fenotipo FS en el estudio actual respecto al piloto, pese al aumento de prevalencia de portadores (1/213 frente a 1/412) es el consejo genético realizado en consulta, incluida la posibilidad de hacer el estudio de hemoglobinopatías a los padres tanto de enfermos como de portadores en el momento de la primera visita, además de la posibilidad de hacer biopsia corial en las gestaciones espontáneas cuando ambos progenitores son portadores de HbS.

De los 187 pacientes diagnosticados, el 97,3% tiene ambos padres extranjeros, cerca del 75% son originarios de África subsahariana y el 23% de Latinoamérica, siendo los principales países de origen Nigeria (32,1%), Guinea Ecuatorial (28,9%) y República Dominicana (19,6%).

El número estimado de migrantes a nivel mundial con HbS ha aumentado desde 1,6 millones en 1960 hasta 3,6 millones en el año 2000 (12). Entre los años 2010 y 2017 se estima que casi un millón de migrantes procedentes de África subsahariana, zona de alta prevalencia de HbS, ha solicitado asilo en Europa (148).

Aunque la sociedad madrileña es multicultural, la prevalencia neonatal de ECF es de 0,18/1000 RN, inferior a la de otras capitales europeas de nuestro entorno como Londres con 0,95/1000 RN entre 2016 y 20017 (134) o Bruselas y Región de Lieja con 0,70/1000 RN entre los años 2009 y 2017 (149) (Tabla 40). La prevalencia neonatal de ECF en la CM (1/5552 RN) se asemeja a otras grandes áreas metropolitanas con elevado porcentaje de migrantes como la región de Bocas del Ródano en el sur de Francia con 1/5393 (0,18/1000) (136).

El cribado de ECF en la CM es universal, al igual que en la mayoría de los países de nuestro entorno (Tabla 39, Figura 66), ya que utilizar el mismo papel filtro para el estudio de todas las enfermedades incluidas en el cribado resulta rentable y de mayor eficiencia. Los cribados selectivos, es decir, dirigidos sólo a población de riesgo, no resultan más coste-efectivos si el laboratorio recibe más de 25.000 muestras al año (121). En la CM todas las muestras se centralizan en un único laboratorio de Enfermedades Endocrino Metabólicas localizado en el HGUGM, que analiza una media de 72.712 especímenes al año (121). En la CM, en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, se llevó a cabo un programa de cribado neonatal selectivo entre junio de 2002 y enero de 2004, seleccionando la población diana en base a su origen étnico y antecedentes familiares de hemoglobinopatías. Durante 8 meses el cribado selectivo coincidió con el programa de cribado universal de la CM: en ese periodo y en ese centro se detectaron mediante cribado selectivo 3 pacientes con ACF y 17 rasgos falciformes y mediante el cribado universal 4 pacientes con ACF y 22 heterocigotos. Los casos no detectados mediante el cribado selectivo se debieron a fallo en la selección del RN, nunca a resultados falsamente negativos de la técnica. Retrospectivamente se comprobó que no se había realizado el cribado en el 17,6% de los candidatos teóricos (150). En Francia el cribado neonatal de ECF es selectivo; sin embargo, en el departamento de Bocas del Ródano al sur del país, donde se producen 30.000 nacimientos al año, mucha población es originaria de Italia, Grecia, el norte de África y del archipiélago de las Comoras y por financiación del propio departamento, se realiza un cribado universal, lo que ha permitido hacer un estudio prospectivo de la efectividad del cribado selectivo tras 6 años desde su implantación en el año 2000 (136). De un total de 28 pacientes enfermos nacidos en dicho periodo, 18 fueron diagnosticado por cribado selectivo y 10 más fueron detectados gracias al cribado universal, siendo la prevalencia neonatal de ECF en el departamento de Bocas del Ródano de 1/5393 (0,18/1000 RN). El error mayoritario en el cribado selectivo fue debido a un fallo en la evaluación del riesgo del RN por mala recogida de datos. Tras este estudio, se mejoró la formación a la enfermería, aumentando el porcentaje de niños incluidos en el cribado. En el resto del país, durante el mismo periodo, otros 18 pacientes no fueron diagnosticados en periodo neonatal y se reportaron tras presentar clínica de ECF, con

una media de edad al diagnóstico de 12 meses. En total en los 6 primeros años de implantación del programa, 1341 pacientes fueron diagnosticados de ECF por el plan nacional de cribado selectivo y 28 pacientes no, lo que supone una tasa global de falsos negativos del 2,1%, si bien al declarar los errores diagnósticos de forma retrospectiva, se puede producir una infraestimación. El cribado selectivo de ECF es una opción aunque precisa de formación sólida y mantenida a la enfermería que selecciona a los RN de riesgo (136). La distinción por origen o grupo étnico de los progenitores como parámetro para la realización del estudio puede conllevar dificultades éticas (121,126). El cribado universal tiene mayor sensibilidad y es el recomendado por varios comités de expertos y así se recoge en el documento de consenso sobre cribado neonatal de ECF paneuropeo de 2018 (120,121).

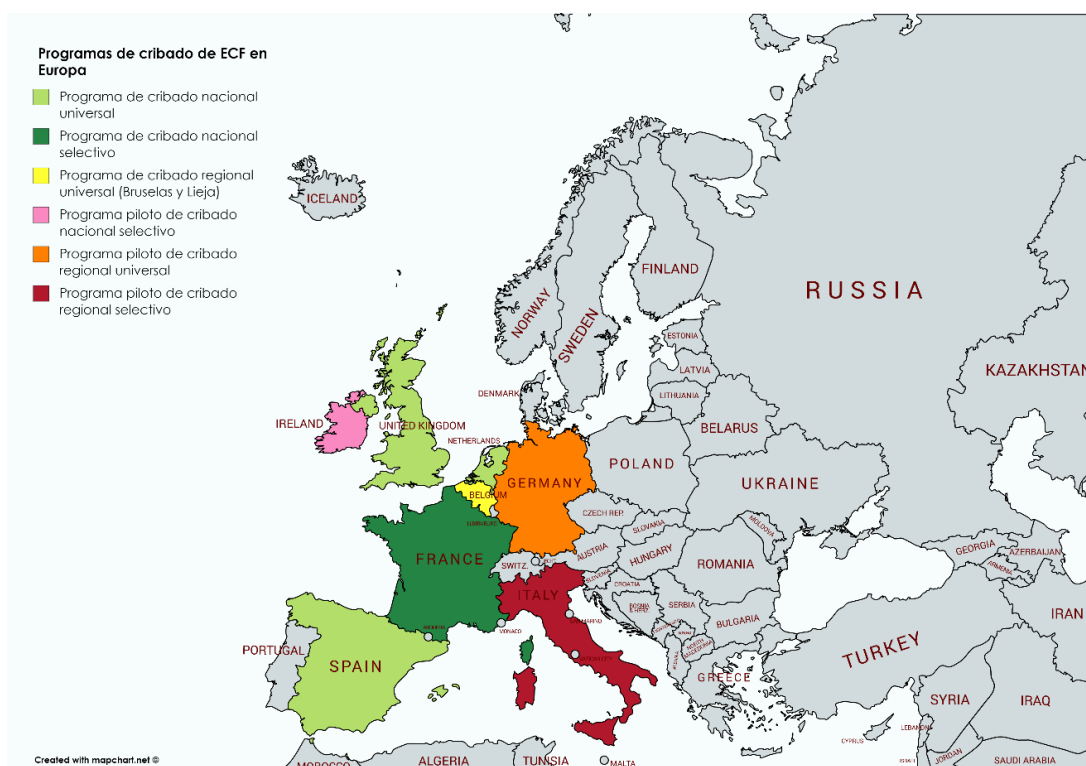


Figura 66. Mapa de los países europeos con programas establecidos y programas pilotos, a nivel nacional o regional, para el cribado neonatal de ECF (120).

Tabla 39. Metodología del cribado neonatal de ECF en Reino Unido, Francia, Bélgica, EEUU, y CM. EMT: espectrometría de masas en tándem. IEF: isoelectroenfoco (120).

País	Nivel	Región	Cobertura	Año inicio	Muestra	Técnica de cribado	Técnica de confirmación
PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL YA ESTABLECIDOS							
Reino Unido	Nacional		Universal	1982 (regiones de Londres) (107) 2004 (Londres) 2006 (Inglaterra) (133)	Cordón umbilical Talón	HPLC, EEF capilar, EMT o IEF (no unificado en el territorio)	En caso de resultado positivo, se emplea un 2º método distinto al 1ºuhb
Francia	Nacional	Francia	Selectivo	1985 (Guadalupe) – 1994 (Francia continental) – 2000 (Todo el territorio) (135)	Talón	IEF	HPLC o EEF ácida
		Bocas del Ródano y territorios de ultramar	Universal	2000 (136)			
Bélgica	Regional	Bruselas	Universal	1994 (138)	Cordón umbilical	IEF (<2008) EEF capilar (≥2008)	HPLC en 1ª muestra y estudio en 2ª muestra
		Lieja		2002 (149)	Talón	EMT	Estudio ADN en 1ª muestra y toma de 2ª muestra
EEUU	Nacional		Universal	1975 (Nueva York) – 2007 (Todo el territorio) (139)	No especificado	IEF HPLC	No especificado
España (estudio actual)	Nacional	Comunidad de Madrid	Universal	2003 (Madrid) (126) 2015 (Toda España) (127)	Talón	HPLC	HPLC en 1ª muestra y HPLC en 2ª muestra. EEF al año de vida.
Holanda	Nacional	No aplica	Universal	2007	Cordón umbilical	HPLC	HPLC en 2ª muestra o estudio ADN
PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL PILOTOS							
Irlanda	Nacional		Selectiva				
Alemania	Regional		Universal				
Italia	Regional	Padua	Universal				
		Resto	Selectivo				

Tabla 40. Resultados del cribado neonatal de ECF en Reino Unido, Francia, Bélgica, EEUU, y CM: incidencia de ECF e incidencia de portadores de HbS.

País	Año(s) de estudio y referencia	Región	Incidencia ECF (1:1000)	Incidencia portador de HbS (1:1000)
Reino Unido	2005-2007 (133)	Inglaterra	0,5	9,35
		Sureste de Londres	3	--
		Noreste de Londres	1	--
	2016-2017 (134)	Inglaterra	0,39	8,49
		Londres	0,95	20,55
Francia	1996-2007 (135)	Francia	0,41	--
	2000-2006 (136)	Bocas del Ródano	0,18	6,2
	2016 (137)	Francia	0,48	--
Bélgica	1994-2004 (118)	Bruselas	0,54	14,3
	2009-2017 (149)		0,78	20,4
	2009-2017 (149)	Lieja	0,46	10
EEUU	1991-2010 (139)	EEUU	0,51	14,9
		Distrito de Columbia	2,29	45,4
		Mississippi	1,61	38,4
		Carolina del sur	1,3	32,25
España (estudio actual)	2003-2018 (151)	Comunidad de Madrid	0,18	4,7

En España, se ha realizado un estudio de coste-efectividad mediante un modelo de simulación de eventos discretos que compara 2 alternativas: implantar el cribado neonatal de la ECF en una determinada población que ya dispone de un programa de cribado neonatal, o continuar realizando la detección clínica de esta patología tras la aparición de síntomas (152). El modelo sigue a los neonatos durante 10 años reflejando el impacto de los tratamientos preventivos que se puedan instaurar gracias a la detección precoz. El estudio concluye que el cribado neonatal de la ECF es eficiente si el precio de la técnica empleada es menor o igual a 2,5 € en un horizonte

temporal de 10 años. Para prevalencias de ECF de hasta 1/10.000, el cribado es coste-efectivo si la prueba cuesta menos o igual a 1,50 € por neonato. Si este coste pudiese mantenerse por debajo de 1 € por neonato, realizar el cribado ahorraría costes para prevalencias al nacimiento mayores que 1/6000, similar a la media estimada para España (152). Este estudio respalda el cribado neonatal de ECF en términos de coste-efectividad, puesto que la prevalencia en la CM entre 2003 y 2018 es de 1/5552 y el precio del HPLC es de 1,072€ por RN.

Tras la reunión para elaborar un documento consenso paneuropeo en el cribado neonatal de ECF en abril de 2017, se ha constatado que España es uno de los 3 países de Europa que dispone de un programa de cribado universal a nivel nacional (Figura 66) (120). Tras la implantación en la CM en 2003 y la evaluación positiva tras los primeros años, se ha ido extendiendo de forma progresiva por el territorio nacional y en noviembre de 2014 se ha establecido como parte de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS.

2. Valoración del programa de cribado neonatal de Enfermedad Falciforme en la Comunidad de Madrid

En la cohorte del Este de Londres, se inició el cribado neonatal universal recogiendo muestra de sangre de cordón desde el 1/11/1982 hasta el 31/12/2005 (107). En dicho periodo, 252 pacientes fueron diagnosticados de ECF y valorados una vez en consulta. De ellos, 28 pacientes quedaron excluidos, 21 de ellos porque nunca fueron a consulta y 2 de ellos por fallecimiento previo a valoración (cardiopatía y polineuropatía congénita). Otros 5 pacientes con HbSS fueron diagnosticados tras presentar síntomas: en 4 de los casos nunca se recibió la muestra de sangre y en el quinto caso porque fue erróneamente diagnosticado como portador (HbAS) debido a la contaminación con sangre materna.

La CM se ha beneficiado de la experiencia aprendida de otros países con mayor presión migratoria de nuestro entorno que iniciaron hace 40 años el cribado neonatal de ECF. Así desde un inicio, se planteó la toma de muestra de sangre de talón del RN y no de sangre procedente del cordón para evitar falsos negativos por contaminación con sangre materna y además utilizar el mismo cartón de papel filtro empleado para el programa ya existente de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas, con buen funcionamiento y un circuito establecido entre las maternidades y el Laboratorio centralizado en el HGUGM.

En relación con la metodología del cribado neonatal de ECF en Madrid, se emplea la HPLC como método de cribado inicial, así como método de confirmación en primera muestra (nuevo taladro

de mismo cartón) y segunda muestra. Esto evita la venopunción en los lactantes sospechosos de ECF a los 2 meses de edad puesto que se toma de nuevo sangre capilar a su paso por la unidad clínica: la consulta de Hematología Pediátrica del HGUGM (Figura 20).

En el mes de abril de 2017, se celebró una reunión con 50 expertos en ECF procedentes de 13 países europeos, elaborándose un documento consenso sobre las indicaciones y metodologías para el cribado neonatal de ECF (120). Tanto en el documento consenso como en otras revisiones previas sobre cribado neonatal de ECF, se recomienda emplear un segundo método en la primera muestra (nuevo taladro del mismo cartón), si bien se considera aceptable emplear el mismo método. Para la segunda muestra sin embargo, se recomienda un nuevo método diagnóstico como confirmación (121).

En el presente estudio, tras 15 años de cribado, 10 pacientes fueron erróneamente clasificados como sospechosos de ECF tras el resultado en primera muestra. Pero tras su paso por consulta y repetir la HPLC en segunda muestra, los 9 pacientes con fenotipo de Hb FSA fueron reclasificados como rasgo falciforme (fenotipo HPLC: FAS) (Tabla 9). Solo un paciente con fenotipo HPLC de Hb FSE fue falso positivo tomando las 2 muestras (valor predictivo positivo del 99,5%), siendo finalmente diagnosticado mediante estudio molecular de la cadena β -globina de doble heterocigoto HbS/Korle Bu que se comporta fenotípicamente como portador (147). Estos datos reflejan la alta efectividad del cribado neonatal del ECF en la CM y son comparables a otros programas de cribado universal de ECF como el de Inglaterra, que tras evaluar su programa 10 años después de su implantación, confirmó 1375 pacientes afectados de ECF de los 1447 positivos detectados mediante cribado (132). De los 72 falsos positivos, la mayoría (52/72) fueron finalmente rasgo falciforme siendo los otros 20 RN, portadores de hemoglobinopatías no significativas. Estos resultados tradujeron un valor predictivo positivo del 95% y una especificidad superior al 99% (132).

De acuerdo con la recomendación del documento de consenso paneuropeo de realizar un segundo método diagnóstico en los pacientes con ECF (120), en la CM se realiza una EEF a todos los pacientes de la cohorte, si bien demorando dicha prueba al año de edad. Tras 15 años de programa, no se ha detectado ningún falso positivo (salvo el paciente con HbS/Korle Bu). Por dicho motivo, no se ha modificado la metodología original del cribado de ECF en la CM.

2.1. Criterios de calidad del Programa de Cribado Neonatal

En el presente estudio, todos los pacientes han sido valorados en consulta, el 94,1% antes del día +90 de vida, dato superior al reflejado tras la evaluación del cribado en Inglaterra entre 2010 y 2016 (80,3%) (132) y al de la cohorte de Dallas (84,6%) (102), como se resume en la Tabla 41.

Sin embargo, una paciente fue vista en la consulta de Hematología infantil del HGUGM muy tardíamente (a los 11 años) tras haber sido diagnosticada nuevamente de ECF en Atención Primaria a los 2,3 años y otro paciente perdió el seguimiento y no tomó la penicilina hasta los 2,8 años. Datos similares se describen en las cohortes del Este de Londres (107) y del sur de París (108), donde 21 de 273 pacientes y 7 de 256 respectivamente nunca fueron vistos en la unidad clínica. Debido a la derivación de los enfermos desde el HGUGM a los hospitales más cercanos al domicilio para continuar el seguimiento, la pérdida de un paciente es detectada con mayor dificultad. Este problema se ha solventado con una mejor comunicación entre clínicos responsables de la ECF en la CM a través de la creación del Registro Español de Hemoglobinopatías (REPHem) en 2014 (110), que permite a todos los hospitales actualizar el estado de un paciente y al hospital de referencia de ECF asegurar la continuidad en el programa de seguimiento. Gracias a la creación de registros nacionales e internacionales se puede monitorizar la prevalencia de estas patologías y favorecer el seguimiento de los pacientes lo que deriva en una mejor atención, beneficio reconocido a nivel internacional (120,153). Desde 2017, el HGUGM es Centro/Servicio de Referencia a nivel nacional (Centro CSUR) en Eritropatología y es por tanto el último responsable del seguimiento de estos pacientes (154).

En la cohorte madrileña, iniciaron la penicilina previo al día 90 de vida el 87,2% de los pacientes, cifra similar al 80,3% de la cohorte de Inglaterra (132) y el 88,9% de la cohorte de Dallas (106) Tabla 41. Sin embargo 4 pacientes iniciaron la profilaxis más allá de los 6 meses de edad y 2 pacientes nunca la tomaron por rechazo de la familia a la enfermedad. Tras estos resultados se han adoptado las siguientes medidas: seguimiento más estrecho en el primer año de vida de las familias en riesgo de no adherencia, con revisiones cada 2 meses en vez de cada 3, control de la dispensación en farmacia de la penicilina mediante el programa de prescripción electrónica y refuerzo de la educación sanitaria por enfermería, resolviendo además dudas en relación con la preparación y administración de la medicación.

Tabla 41. Comparación del programa de cribado neonatal de Enfermedad Falciforme en la Comunidad de Madrid respecto a Inglaterra y Dallas.

	Número	%	Mediana de edad en días (p25-p75)	Inglaterra 2010-16 (132)	Cohorte de Dallas 1983-2007 (106)
Edad en la primera consulta (días)	187		35 (26-48)		64
<90 días	176	94,1%		80,3%	84,6%
91-120 días	6	3,2%		11,2%	
120-150 días	2	1,1%		4,2%	
151-180 días	2	1,1%		1,3%	
> 180 días	1	0,5%		3,1%	
Edad al inicio de penicilina (días)	187		66 (61-76)		54
<90 días	163	87,2%		80,3%	88,9%
90-120 días	9	4,8%		11,7%	
121-150 días	8	4,3%		3,7%	
151-180 días	0			1,5%	
> 180 días	4	2,1%		2,2%	
Nunca iniciada	3	1,6%		0,5%	

3. Mortalidad

En los países desarrollados, gracias a la implantación del cribado neonatal y a la inclusión de pacientes en un programa de seguimiento, la supervivencia de los niños con ECF ya no supone un problema sanitario. La cohorte madrileña (2003-2018) tiene una SG a los 15 años de 95%, una supervivencia en relación con la ECF (SR-ECF) de 96,8% y una tasa de mortalidad relacionada con la ECF de 0,19 por cada 100 pacientes-año (IC 95%: 0,02 - 0,67) en el total de la cohorte (Tabla 13, Figura 25, Figura 26). En los pacientes con fenotipo grave la SG es de 94,3%, la SR-ECF es de 96,4% y la tasa de mortalidad de 0,22 por cada 100 pacientes-año.

Estos resultados son similares a los de otros países desarrollados (Tabla 42) y se encuentran en una posición intermedia entre los obtenidos en la primera cohorte de Dallas (1983-2002) con una tasa de muerte relacionada con la ECF de 0,40 /100 pacientes-año, una SG de 85,6% y una SRECF de 93,6% y estudios europeos, como la del Este de Londres (tasa de mortalidad relacionada con ECF: 0,13/100 pacientes-año, SG a los 20 años: 97,9% y SRECF de 99%) o el área de *Créteil* en París (tasa de mortalidad de 0,25 y SG a los 18 años de 97,5%). La mejor supervivencia observada en los estudios europeos frente al de EEUU puede guardar relación con la existencia de un sistema nacional de salud gratuito en los países europeos que mejora la adherencia a los programas de seguimiento (107).

Tabla 42. Mortalidad en las distintas cohortes de ECF. Fallo M= fallo multiorgánico. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos. ACV: accidente cerebrovascular. IAM: infarto de miocardio.

	Cohorte Madrileña	Cohorte "CSSCD" (104)	Cohorte de Dallas (105)	Cohorte de Dallas (106)	Cohorte Este de Londres (107)	Cohorte "Créteil", Paris (108)
CARACTERÍSTICAS DE LAS COHORTES						
Periodo de reclutamiento	2003-2018	1978-1988	1983-2002	1983-2007	1983-2005	1988-2007
Pacientes ECF	187	694	711	940	252	256
Pacientes HbSS y HbSβ ⁰	151 HbSS 6 HbSβ ⁰	427 HbSS 14 HbSβ ⁰	431 HbSS 17 HbSβ ⁰	572 HbSS 21 HbSβ ⁰	180 HbSS	217 HbSS
Seguimiento paciente-año	1079 hasta los 15 años	2908 hasta los 10 años	5648 hasta los 18 años	8857 hasta los 18 años	2158 hasta los 20 años	1609 hasta los 18 años
FALLECIMIENTOS						
Fallecidos	5	20	25	32	4	4
Fallecidos por la ECF	2, HbSS y HbSβ ⁰	20, todos con HbSS	15, todos con HbSS	23	2, ambos con HbSS	3
Causas de muerte relacionadas con ECF: N° de pacientes	-Infección: 1 -TPH 1	-Infección: 11 -ACV: 1 -Secuestro: 2 -Desconocido: 6	-Infección: 5 -STA: 3 -ACV: 1 -Fallo M: 2 -Desconocido: 2 -IAM: 1 -Hemólisis: 1	-Infección: 5 -STA: 5 -Fallo M: 4 -ACV: 2 -Desconocido: 4 -IAM: 1 -Hemólisis: 1 -Fallo renal: 1	-STA: 1 -ACV: 1	-Infección: 1 -STA: 1 -ACV: 1 -Viaje a África: 1
DATOS DE MORTALIDAD GLOBAL						
Tasa de mortalidad global, 100 pacientes-año	0,54 en HbSS/Sβ ⁰ 0 en HbSC/Sβ ⁺ 0,46 en total cohorte	1,1 en HbSS	0,59 en HbSS/Sβ ⁰ 0,24 en HbSC/Sβ ⁺	0,52 en HbSS/Sβ ⁰ 0,10 en HbSC/Sβ ⁺	0,27 en HbSS 0 en HbSC	0,25 en HbSS
Supervivencia global	94,3% en HbSS/Sβ ⁰ 100% en HbSC 95% en total cohorte	<i>No disponible</i>	85,6% en HbSS/Sβ ⁰ 97,4% en HbSC y Sβ ⁺	93,9% en HbSS/Sβ ⁰ 98,4% en HbSC y Sβ ⁺	97,9% en HbSS 100% en HbSC	97,5% en HbSS
DATOS DE MORTALIDAD RELACIONADO CON LA ENFERMEDAD FALCIFORME						
Tasa de mortalidad relacionada con ECF, 100 pacientes-año	0,22 (0,03-0,78) en HbSS/Sβ ⁰ 0 en HbSC 0,19 en total cohorte	<i>No disponible</i>	0,40 en HbSS/Sβ ⁰	<i>No disponible</i>	0,13 en HbSS 0 en HbSC <i>No disponible</i>	<i>No disponible</i>
Supervivencia relacionada con la ECF	96,4% en HbSS 100% en HbSC 96,8% en total cohorte	<i>No disponible</i>	93,6% en HbSS 100% en HbSC y Sβ ⁺	<i>No disponible</i>	99% en HbSS 100% en HbSC	<i>No disponible</i>

Las infecciones fueron la principal causa de muerte en la cohorte del grupo cooperativo CSSCD, causando 11/20 fallecimientos, debido a que la profilaxis con penicilina no fue utilizada de forma estándar hasta 1986 y no se disponía de las vacunas conjugadas frente a gérmenes encapsulados. Las muertes por infección disminuyeron en los subsiguientes estudios, causando 5/15 fallecimientos en la primera cohorte de Dallas hasta 2002 y 5/23 en el estudio prolongado hasta 2007, puesto que no se produjeron más muertes por infección tras la aparición de la vacuna conjugada 7-valente frente a *Streptococcus pneumoniae* y la vacuna conjugada frente a *Haemophilus influenzae*. No hubo muertes por infección en la cohorte de Londres. Pero en Madrid, uno de los 2 fallecidos en relación con la ECF se produce debido a una meningitis y sepsis fulminante por *Streptococcus pneumoniae* en el año 2010, en una paciente de 3 años con adecuada profilaxis con penicilina y correcta vacunación, pero a consecuencia de un serotipo no vacunal (24F). En la CM en el periodo 2008-2010, se describe una incidencia acumulada de enfermedad neumocócica invasora por 100.000 habitantes de 10,52 ascendiendo a 40,96 en el grupo de edad entre 0 y 4 años. Los serotipos más frecuentes en dicho periodo y rango de edad fueron el 19A (incidencia por 100.000 habitantes de 10,95), el 1 (7,93), el 3F (3,87) y el 5 (2,83); encontrándose el 24F en una posición intermedia con 0,57 por 100.000 habitantes (155).

La segunda muerte relacionada con la ECF en la cohorte de Madrid se produce en uno de los 15 pacientes trasplantados de hermano HLA idéntico debido a EICR aguda refractaria grado IV. El porcentaje de pacientes trasplantados en nuestra cohorte es de 9,6% (15 de los 157 pacientes con HbSS/Sβ⁰), superior al de la cohorte de Londres con un único paciente trasplantado de los 180 con HbSS, pero discretamente inferior a la cohorte del sur de París con 26 pacientes trasplantados de los 217 con HbSS (12%) (107,108). La mortalidad relacionada con dicho procedimiento en nuestra cohorte es de 6,2% similar al 7% descrita en la reciente publicación que recopila los 1000 primeros trasplantes de donante familiar HLA idéntico en pacientes con ECF; en dicha serie la primera causa de muerte es la infección seguida de la EICR (89).

El seguimiento en la cohorte madrileña es menor al de otros estudios como el de Dallas y París, que se prolonga hasta los 18 años, o el de Londres hasta los 20 años. Cabe destacar la importancia de continuar el seguimiento de la cohorte madrileña, puesto que en otras cohortes se ha descrito un aumento de la mortalidad en el adolescente y el adulto joven. Así en la prolongación del estudio de Dallas hasta 2007, los 7 nuevos fallecidos ocurrieron en pacientes ≥ 18 años, produciéndose un aumento en la edad media de los pacientes fallecidos, que pasó de 3,0 años en el periodo entre 1983 a 1990 a 3,1 años entre 1991 y el 2000 y finalmente a 17,1 años entre el 2000 y el 2007 (p=0,01) (106). Se ha realizado un estudio para analizar el número y causas de muerte en pacientes con ECF en todo EEUU desde 1999 hasta 2009. Cuando se

comparan los resultados con el periodo previo entre 1978 y 1998, se describe un descenso en la mortalidad del 61% en menores de 1 año, del 67% en pacientes entre 1 y 4 años, del 35% en pacientes entre 5 y 9 años, del 33% de los 10 a 14 años y del 22% de los 15 a los 19 años. Sin embargo, el adulto joven entre 20 y 24 años supone el grupo con mayor vulnerabilidad, debido al aumento en la tasa de mortalidad coincidiendo con el periodo de transición a adultos, que pasa de 0,6/100.000 pacientes-año en el grupo de 15 a 19 años a 1,4/100.000 en el grupo de 20 a 24 años. Además, en este grupo de edad, a diferencia de los pediátricos no se objetiva un descenso significativo en la tasa de mortalidad comparando los periodos 1979-1998 y 1999-2009 (156).

4.1. Estado de los pacientes en la cohorte

En la cohorte de Dallas se clasifican los pacientes en inactivos si llevan entre 2 y 5 años sin ser evaluados y perdidos si llevan más de 5 años (106). En el estudio del Este de Londres, se consideran perdidos cuando han transcurrido 2 años desde la última visita (107). En nuestro estudio se han considerado perdidos aquellos pacientes que no se han evaluado en la CM en el último año y que no residen dentro de España (42/187, 22,4%). Parte de los pacientes regresa a su país de origen, pero hasta un 21,4% (9/42) migra a otro país de Europa, principalmente Reino Unido (5 de 9 pacientes). Se han considerado 11 pacientes trasladados, porque permanecen en seguimiento activo dentro de España, datos facilitados por el REHem.

El porcentaje de perdidos en la cohorte madrileña es superior al de otros estudios europeos o al de Dallas, donde la población migrante con ascendencia de un país con alta prevalencia de HbS lleva más generaciones establecida que en España o en Madrid (Tabla 43). Hay que destacar que en la cohorte madrileña, todos los niños nacidos en el periodo de estudio y con diagnóstico de ECF por el Laboratorio de Enfermedades Metabólicas del HGUGM han sido incluidos para análisis, a diferencia de otros estudios como el de *Créteil*, donde se declaran solo 4 pacientes perdidos (1,8%) de la cohorte final, pero de los 256 nacidos en el área y en las fechas de estudio, se excluyen 36 pacientes (14%): 7 de ellos porque nunca fueron vistos, 24 porque se desplazaron antes del año y 3 porque perdieron el seguimiento (diagrama de flujo en la Figura 16). De igual manera, en la cohorte del Este de Londres se incluyen 252 pacientes diagnosticados en el cribado neonatal y valorados en consulta; sin embargo, se excluyen 28 pacientes del análisis: 21 de ellos porque nunca fueron valorados en consulta, 2 por fallecimiento previo a la primera cita (cardiopatía y polineuropatía congénita) y los últimos 5 por fallo del cribado (se diagnosticaron tras la aparición de síntomas).

En la CM, de acuerdo con datos extraídos del Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid, la evolución en el porcentaje de población extranjera empadronada en la CM oscila entre 10,3% en 2003 y 13,4% en 2018, alcanzando el pico máximo de 17,1% en 2010. Sin embargo, entre 2011 y 2016 se produce un crecimiento neto negativo de población extranjera (Figura 67 y Figura 68) (157). En población pediátrica de 0 a 14 años, se objetiva igualmente un saldo migratorio negativo tanto en Madrid como a nivel nacional entre 2010 y 2014 (Figura 69 y Figura 70).

Tabla 43. Estado de los pacientes de la cohorte de Madrid, Dallas, Londres y Paris en el momento de cierre de los estudios respectivos.

	Madrid	Cohorte de Dallas (106)	Cohorte Este de Londres (107)	Cohorte Créteil, Paris (108)
Total de pacientes	187	940	252	217
Activos	129 (69%)	499 (53%)	191 (75%)	198 (91,2%)
Transición adultos	--	201 (21,4%)	23 (9%)	--
Traslados	11 (5,8%) dentro de España	64 (6,8%)	29 (11,5%)	11 (5,1%) dentro de Francia
Perdidos	42 (22,4%)	145 (15,4%)	7 (3%)	4 (1,8%)
Fallecidos por cualquier causa	5 (2,6%)	32 (3,4%)	2 (1%)	4 (1,8%)

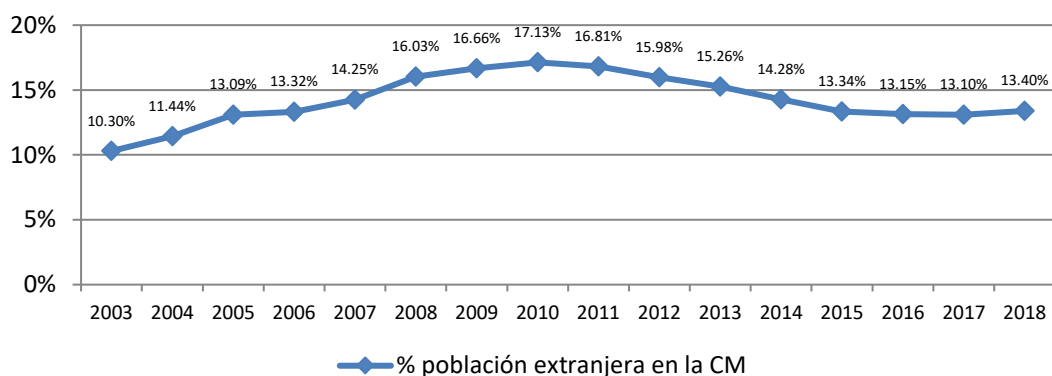


Figura 67: Porcentaje de población extranjera empadronada en la CM en los años de estudio, desde 2003 hasta 2018 (157).



Figura 68. Crecimiento neto interanual de población extranjera en Madrid entre 2008 y 2018 (157).

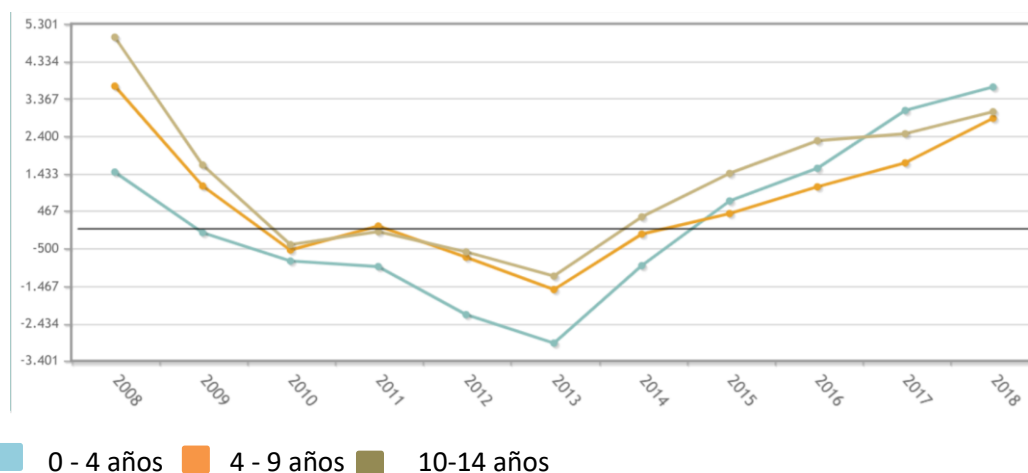


Figura 69. Saldo migratorio de población extranjera entre 0 y 14 años en Madrid entre los años 2008 y 2018, gráfica extraída del INE (158).

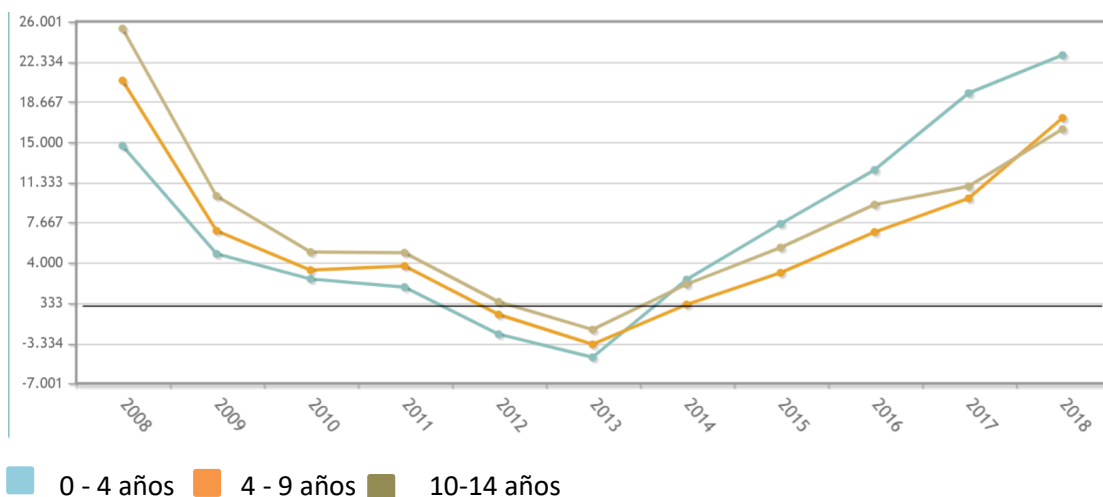


Figura 70. Saldo migratorio de población extranjera entre 0 y 14 años en España, desde 2008 a 2018, gráfica extraída del INE (158).

5. Eventos de la cohorte relacionados con la ECF

Tabla 44. Tasa de eventos por cada 100 pacientes-año en la cohorte madrileña y en la cohorte del Este de Londres. * Para el cálculo de tasas de eventos, en la cohorte de Londres excluyen a los pacientes con HU o en régimen transfusional, sin embargo, en la cohorte de Madrid se ha hecho el cálculo sin excluir pacientes en función del tratamiento. ** En la Cohorte del grupo cooperativo CSSCD, la tasa de eventos viene referido a 310 de los 427 pacientes con HbSS salvo para el evento ictus que solo viene referido a 210 pacientes.

	Cohorte Madrid	Cohorte Londres *(107)	CSSCD (104)
Tasa de complicaciones/100 pacientes-año en pacientes con HbSS +/- HbSβ⁰			
Nº total de pacientes	157	180	310**
Seguimiento pacientes/año	921	*1456	
Fiebre sin foco	49,2 (44,8-53,9)		
CVO	44,7 (40,5-44,3)	63,9 (58,2-66,2)	32,67
STA	14,2 (11,9-16,9)	17,1 (14,6-18,8)	24,74
Primer ictus	0,54 (0,2-1,3)	0,3 (0,1-0,8)	1,15**
Secuestro esplénico	3,2 (2,1-4,5)	2,7 (1,9-3,6)	3,66
Crisis aplásica	1,5 (0,8-2,6)	1,3 (0,8-2,2)	3,58
Sepsis/bacteriemia	0,54 (0,2-1,3)		4,97
Enfermedad neumocócica invasora		0,3 (0,1-0,8)	
Muerte relacionada con ECF	0,22 (0,03-0,78)	0,13 (0,0-0,4)	<i>No disponible</i>
Muerte (todas las causas)	0,54 (0,18-1,27)	0,27	1,1
Tasa de complicaciones/100 pacientes-año en pacientes con HbSC			
Nº total de pacientes	27	64	
Seguimiento pacientes/año	134	532	
Fiebre sin foco	33,6 (24,5-44,9)		
CVO	10,4 (5,7-17,5)	13,9 (10,9-17,4)	
STA	8,9 (4,6-15,6)	4,1 (2,6-6,2)	
Primer ictus	0	0	
Secuestro esplénico	0,8 (0,002-4,1)	0,8 (0,2-1,9)	
Crisis aplásica	0	0,4 (0,0-1,3)	
Sepsis/bacteriemia	0	0	
Muerte	0	0	

Al igual que en otras cohortes, como la del grupo cooperativo o la del Este de Londres, los eventos relacionados con la ECF son más frecuentes en los pacientes con fenotipo grave frente a los pacientes con HbSC (Tabla 44). Así mismo, el tiempo hasta el primer evento es menor en los pacientes con HbSS/ β^0 que en aquellos con SC (Figura 71 y Figura 72) (104,107). De esta forma queda reflejada la historia natural de la ECF en la CM.

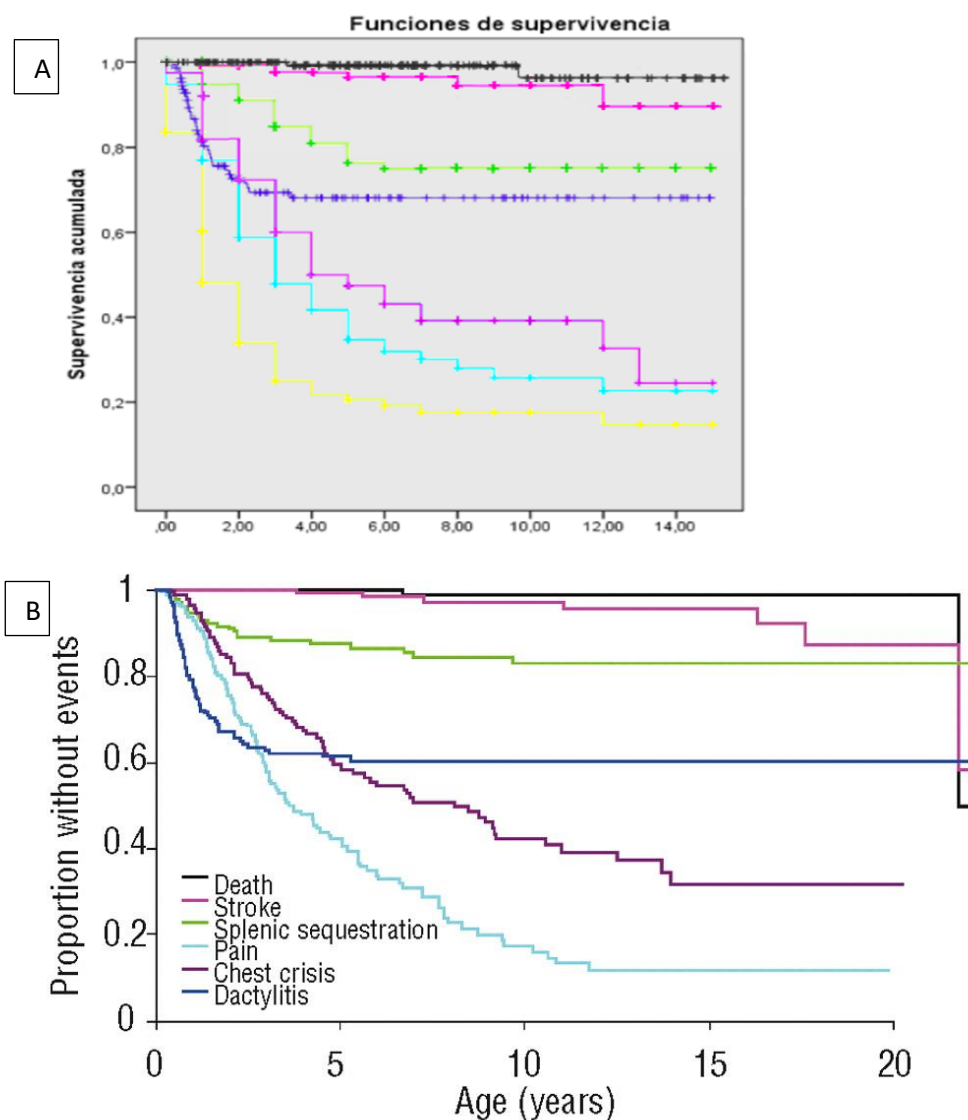


Figura 71. Curva de Kaplan Meier indicando el tiempo hasta el primer evento. A: en la cohorte madrileña en pacientes con fenotipo grave (HbSS y HbS β^0). B: en la cohorte del Este de Londres en pacientes con HbSS (107). Muerte: línea negra, ictus: línea rosa claro, secuestro esplénico: línea verde, dactilitis: línea azul oscura, STA: línea morada, CVO: línea azul claro, fiebre sin foco: línea amarilla.

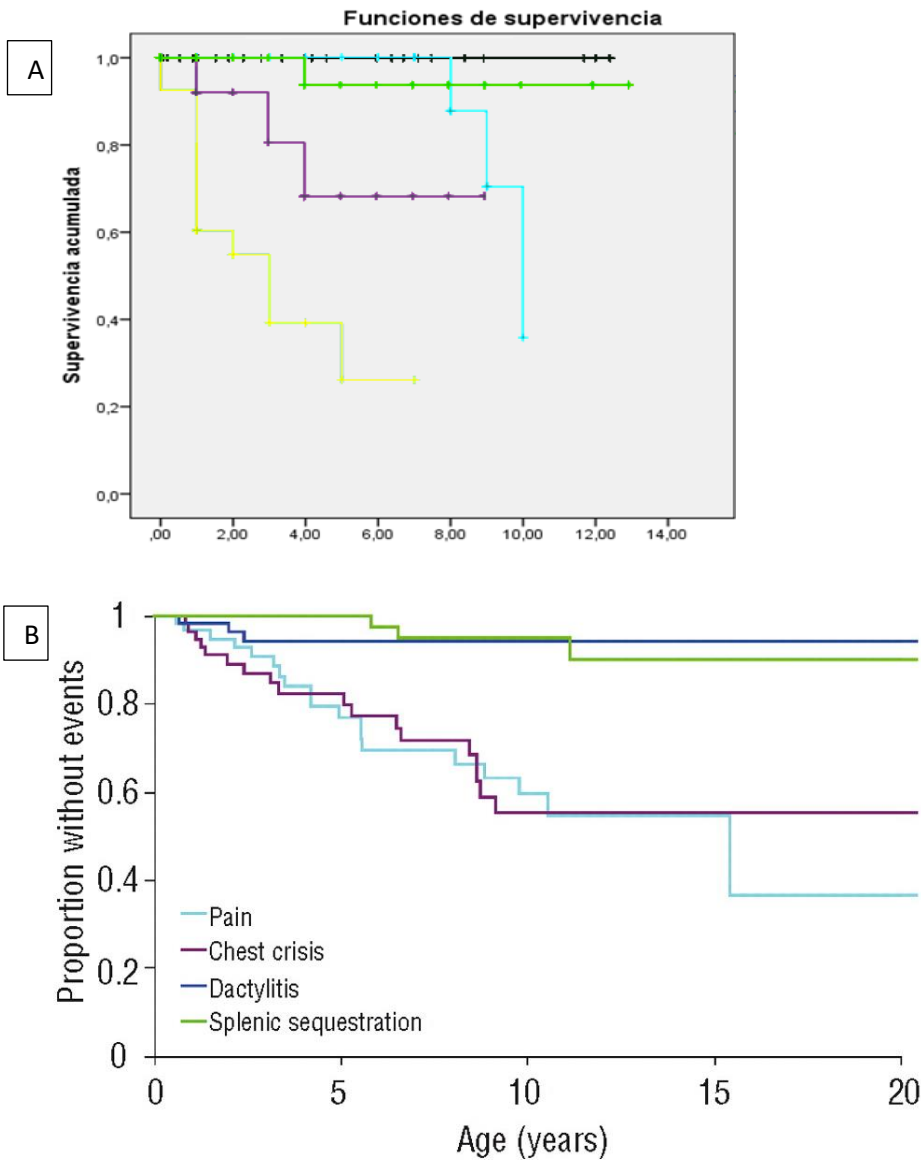


Figura 72. Curvas de Kaplan-Meier indicando el tiempo hasta el primer evento en pacientes con HbSC. A: en la cohorte madrileña. B: en la cohorte del Este de Londres (107). Muerte: línea negra, ictus: línea rosa claro, secuestro esplénico: línea verde, dactilitis: línea azul oscura, STA: línea morada, CVO: línea azul claro, fiebre sin foco: línea amarilla.

5.1. Infecciones en la enfermedad falciforme

Las infecciones bacterianas son una de las principales causas de morbimortalidad en niños con ECF. Esta mayor susceptibilidad se debe a la asplenia funcional, que favorece la infección por gérmenes encapsulados y al daño isquémico de tejidos que facilita cuadros como la osteomielitis por *Salmonella*. Debido a este riesgo, el ingreso por fiebre sin foco es el evento más frecuente en la cohorte de ECF en Madrid y que afecta a mayor número de pacientes: 71,3% de aquellos con fenotipo grave (112 de 157) y 51,8% de aquellos con HbSC (14 de 27). La mediana de edad en el momento del primer ingreso por dicho motivo es de 1 año en el caso de pacientes con HbSS y HbSβ⁰ y de 3 años en el caso de pacientes con HbSC.

La incidencia de sepsis fulminante ha disminuido drásticamente tras la introducción de la penicilina oral a partir de los 3 meses de edad en 1986, la educación sanitaria y la aparición de vacunas conjugadas frente a gérmenes encapsulados, principalmente el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae* tipo b. En la cohorte del grupo cooperativo (1978-1988), en los 427 pacientes con HbSS, se produjeron 62 bacteriemias por *Streptococcus pneumoniae* y 20 por *Haemophilus influenzae* (tasa por cada 100 personas-año de 4,97 alcanzando hasta un máximo de 9,9 en el rango de edad entre 6 y 12 meses, 6,5 entre los 12 y 24 meses y 8,7 entre los 2 y 3 años). Se producen también 15 casos de meningitis, 10 por *Streptococcus pneumoniae* y 1 por *Haemophilus influenzae* (104).

En la primera Cohorte de Dallas (1983-2002) el uso de penicilina fue uniforme en todos los pacientes desde los 3 meses de edad; pese a ello, la infección continuó siendo la primera causa de muerte, responsable de 5 de los 15 fallecimientos relacionados con la ECF en los 711 pacientes: en 4 de ellos fue responsable el *Streptococcus pneumoniae* y uno de ellos el *Haemophilus influenzae*, todos ellos previa disponibilidad de vacunas conjugadas. Sin embargo en el periodo posterior a la inmunización con vacunas conjugadas, se observó un cambio en el patrón de mortalidad de la cohorte: así, en el análisis realizado en 2007 con 940 pacientes, se produjeron 7 nuevos fallecimientos relacionados con la ECF, todos ellos en pacientes ≥ 18 años y ninguno de ellos por infección (105)(106).

En la cohorte de Londres con 252 pacientes reclutados desde el nacimiento entre 1983 y 2005, todos los pacientes recibieron penicilina desde los 3 meses de edad, se vacunaron con la vacuna polisacárida Pneumovax® a partir de 1993 y con la vacuna conjugada Prevenar® a partir del año 2000. 5 pacientes sufrieron sepsis neumocócica (tasa por cada 100 pacientes-año de 0,3), 4 de ellos previa aparición de la vacuna conjugada y 3 pacientes fueron diagnosticados de meningitis,

todos ellos por *Streptococcus pneumoniae*. Se produjeron además 2 bacteriemias por *Escherichia coli* y una por *Salmonella typhimurium* (107).

En nuestra cohorte la tasa de sepsis o bacteriemia es de 0,54 por cada 100, lejos de las cifras de bacteriemia en la historia natural de la ECF previo al uso de penicilina, datos que se respaldan con los criterios de calidad del programa de seguimiento de pacientes con ECF en Madrid: 98,4% de pacientes en profilaxis con penicilina y edad mediana de inicio de 66 días (p25: 61; p75: 76). Pese a presentar resultados similares a la Cohorte de Londres, la enfermedad neumocócica invasora en la cohorte madrileña sigue siendo responsable de importante morbimortalidad causando bacteriemia en 1 paciente (ID 153) y meningitis en otros 3 (ID 27, ID 63, ID 131). En la paciente ID 63, la infección causada por un serotipo no vacunal (24F) fue fulminante pese a la profilaxis con penicilina, lo que sigue poniendo en relieve la vulnerabilidad de los pacientes a infecciones por bacterias encapsuladas (Tabla 45). Los otros 2 casos de meningitis precisaron ingreso en la UCIP con evolución favorable y resolución sin secuelas en uno de los pacientes, pero con sordera neurosensorial moderada bilateral en la otra (ID 27). La paciente ID 27 sufrió la meningitis neumocócica en un momento de especial vulnerabilidad, en el mes +9 del alo-TPH, todavía con inmunosupresión por EICR y sin revacunación. Al igual que presentó niveles bajos de tacrólimus en distintos momentos del seguimiento pos-TPH, se sospechó incumplimiento en la profilaxis infecciosa, si bien este parámetro no se ha podido recoger en el presente estudio al no disponer de la prescripción electrónica como herramienta. No se pudo determinar el serotipo, pero este evento en la cohorte ha promovido el adelanto en la revacunación frente al *Streptococcus pneumoniae* con la vacuna conjugada Prevenar13® en el mes +3 del alo-TPH de acuerdo con las últimas recomendaciones (159).

Tabla 45. Vacunas disponibles frente a *Streptococcus pneumoniae*.

Vacuna	Composición antigénica
Pneumovax 23®	Polisacáridos capsulares simples: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10 ^a , 11 ^a , 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19 ^a , 19F, 20, 22F, 23F y 33F
Prevenar 13®	Polisacáridos capsulares conjugados con la proteína CRM ₁₉₇ (mutante atóxico de toxina diftérica): 2,2 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6 ^a , 7F, 9V, 14, 18C, 19 ^a , 19F y 23 F 4,4 µg del polisacárido capsular del serotipo 6B
Prevenar 7®	Polisacáridos capsulares conjugados con la proteína CRM ₁₉₇ (mutante atóxico de toxina diftérica): 2 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 9V, 14, 18C, 19F y 23F 4 µg del polisacárido capsular del serotipo 6B

Uno de los casos de sepsis que precisó ingreso en UCIP y soporte hemodinámico con drogas vasoactivas, se produjo en el contexto de gastroenteritis por *Salmonella* grupo D en una paciente a los 2,5 años del alo-TPH, en quimerismo completo de su donante. En los recientes descritos 1000 pacientes con ECF receptores de Alo-TPH, pese a la excelente cifra de supervivencia global del 92,9%, un 10% de los fallecimientos se producen más allá de los 5 años tras el procedimiento, en probable relación al daño orgánico previo producido por la enfermedad de base, entre ellos el daño inmunitario (89). Está descrita una mejoría de la función esplénica tras el alo-TPH: en un estudio con 53 pacientes con ECF (HbSS/HbSβ⁰), se realizó una gammagrafía hepatoesplénica con Tc^{99m} a los 2 años de mediana del procedimiento (rango 1,0-9,3 años), objetivando un resultado normal en el 15%, disminución en la captación en el 75% y ausencia en el 9% (160). En 38 de los 53 pacientes, se pudo comparar con la gammagrafía previa al TPH y se observó mayor número de pacientes con captación en la gammagrafía tras el trasplante: 14 de 38 pre-TPH (37%) frente a 34 de 38 pacientes post-TPH (89%) ($p < 0,01$). La edad avanzada en el momento del trasplante se asoció con una peor función esplénica tras el procedimiento (16,6 años de mediana de edad en aquellos con ausencia de captación frente a 8,0 en aquellos con valores normales, $p = 0,030$). A pesar de estos resultados esperanzadores, en la cohorte de la CM, no se ha realizado estudio con Tc^{99m} en ningún paciente pos-TPH y se mantiene en todos ellos la profilaxis con penicilina y las recomendaciones generales de los pacientes con ECF en caso de fiebre.

5.2. Afectación ósea en la enfermedad falciforme

5.2.1. Crisis vasooclusiva

El dolor agudo es el rasgo clínico característico de la ECF, producido por fenómenos de oclusión microvascular, isquemia por insuficiente suministro de O₂ a los tejidos, inflamación y lesión por reperusión. La etiopatogenia es compleja e implica la activación y adhesión de leucocitos y plaquetas a la célula endotelial y depende del porcentaje de HbS en los eritrocitos. Si bien cualquier órgano puede verse afecto, el hueso sobre todo en su cavidad medular y en las epífisis es el más frecuentemente implicado. La hiper celularidad de la MO puede ser uno de los motivos que dificultan la circulación y facilitan la hipoxia regional en los sinusoides de la médula, si bien las causas de esta mayor vulnerabilidad de los huesos permanecen inciertas (161). La CVO fue la complicación aguda más frecuente encontrada tanto en la cohorte del grupo cooperativo (CSSCD) con una tasa de 32,4 por cada 100 pacientes-año, como en la cohorte del este de Londres con 63,9 por cada 100 paciente-año (población HbSS, excluidos aquellos en tratamiento

con HU o régimen transfusional), destacando además un pico en la adolescencia temprana entre 13 y 14 años, con una tasa que alcanzó las 149,9 CVO/100 pacientes-año.

En nuestro estudio, la CVO es la complicación más frecuente por detrás de la fiebre sin foco, con una tasa global de 39,4 CVO por cada 100 pacientes-año. En los pacientes con HbSC, la tasa de CVO es 4 veces menor que en los pacientes con fenotipo grave (10,4 frente a 44,7). Las CVO causan un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, de sus cuidadores o familiares y suponen un importante factor pronóstico, ya que el número de CVO/año es un marcador de mortalidad precoz a partir de los 20 años, como se evidenció en el estudio de cohorte del grupo cooperativo CSSCD con 3578 pacientes (de 0 a 66 años) seguidos entre 1979 y 1988 (33). Este dato refleja la importancia de continuar el seguimiento de los pacientes incluidos en la cohorte madrileña durante su edad adulta.

Por debajo de los 2 años de edad, los fenómenos de vasooclusión pueden producirse característicamente en los huesos pequeños de manos y pies, que en los niños con ECF contienen todavía médula ósea. Este cuadro se conoce como dactilitis o el Sd “mano-pie” y cursa con tumefacción de falanges, dorso de manos o pies debido a la isquemia ósea, tanto de las trabéculas medulares como de la capa interna de la cortical y a la formación de nuevo hueso subperióstico. Puede ser la primera manifestación de la ECF y pasar inadvertido si se desconoce la condición de enfermo (161). En la cohorte del grupo cooperativo esta complicación se presenta en el 25% de los pacientes con HbSS y de forma inusual en los pacientes con HbSC, dato similar a nuestro estudio donde 35 de 157 pacientes con fenotipo grave (22,3%) se ven afectados y ningún paciente con HbSC (104).

5.2.2. Osteomielitis

Los pacientes con ECF tienen una mayor susceptibilidad a la osteomielitis debido a varios mecanismos: por un lado la presencia de daño previo en el hueso por fenómenos de oclusión microvascular; por otro lado, la posibilidad de isquemia también a nivel intestinal que facilite el paso de *Salmonella* y otras enterobacterias al torrente sanguíneo y por último la situación de asplenia funcional con alteración del complemento y disfunción del sistema reticuloendotelial por aumento de la eritrofagocitosis, que produce menor eliminación de microorganismos en la sangre (161–163).

El diagnóstico diferencial entre CVO y osteomielitis supone un reto, puesto que la clínica con dolor, limitación funcional, fiebre o febrícula, afectación de partes blandas y elevación de reactantes de fase aguda puede producirse en ambos cuadros clínicos. Es importante recordar

que la CVO es 50 veces más frecuente que la osteomielitis (161). En un análisis multivariable, los niños con osteomielitis probada tenían mayor inflamación de las extremidades y más días de dolor y fiebre en comparación con los pacientes con CVO (164). El cultivo positivo de biopsia ósea o absceso subperióstico es el *gold estándar* para el diagnóstico; sin embargo, persisten falsos negativos. La ecografía es un método rápido y accesible con una sensibilidad del 74% y especificidad del 63% que permite objetivar la elevación del periostio. Si bien dicho signo puede producirse en las CVO, cuando el espesor es mayor a 4 mm, está significativamente asociado a osteomielitis ($p < 0,01$) (165). Un reciente estudio retrospectivo, combina el uso de ecografía junto con elevación de proteína C reactiva (PCR) y recuento leucocitario, encontrando mayor elevación de PCR y leucocitos en el grupo de osteomielitis frente al grupo de CVO ($p < 0,01$ y $p = 0,046$ respectivamente) (166). La gammagrafía ósea es un método fiable, la combinación de Tc^{99m} azufre coloide y Tc^{99m} difosfonato o Tc^{99m} con galio parece mejorar la precisión diagnóstica, ya que la captación de médula ósea tiende a ser normal en la osteomielitis mientras que generalmente se incrementa en el infarto; sin embargo, todavía se producen falsos positivos y falsos negativos por lo que se trata de limitar su uso (161). En la resonancia magnética, al igual que en otras pruebas de imagen, hay superposición entre los cambios observados en la osteomielitis y el infarto óseo, el contraste con gadolinio mejora la rentabilidad diagnóstica pero no es específico al 100% (161). Por tanto, el diagnóstico de osteomielitis continúa basado en la sospecha clínica junto con el aislamiento microbiológico.

Así, en los pacientes de nuestra cohorte, se reportan 11 casos de osteomielitis en 9 pacientes, todos ellos con fenotipo grave (9 de 157 pacientes, 5,7%), en 4 de los casos con aislamiento microbiológico de *Salmonella* (3 en cultivo de exudado tras drenaje y otro con hemocultivo positivo), sin detectarse otras bacterias. En una cohorte de París con 299 pacientes homocigotos, se reportó una prevalencia de osteomielitis del 12%, incluyendo solo aquellos pacientes en los que hubo aislamiento microbiológico en sangre y/o hueso (36 pacientes). Esta complicación se produjo con mayor frecuencia en el grupo de menores de 5 años de edad (167). En la cohorte neonatal del Este de Londres con 252 pacientes, se produjeron 8 osteomielitis en 7 pacientes, en 3 casos con aislamiento de *Salmonella*, no se describen otros gérmenes aislados. En la cohorte del grupo cooperativo CSSCD con 694 pacientes, se detectaron 6 infecciones osteoarticulares (2 por *Salmonella sp*, 2 por *E. coli*, 1 por *S. aureus* y otra por *S. pneumoniae*). Por tanto, pese a la baja prevalencia de osteomielitis en todos los estudios de cohorte, la gravedad de los casos y las dificultades diagnósticas hace que sea un reto el manejo de las mismas, siendo recomendable el abordaje en centro de referencia. Nuestros datos son similares a otros estudios.

La causa más frecuente de osteomielitis en los pacientes con ECF es la *Salmonella* seguido del *Staphylococcus aureus* y de otros bacilos gram negativos (161,163,164,168). Esto supone una diferencia con los niños sin ECF donde la infección osteoarticular ocurre en 22/100.000 niños y el *Staphylococcus aureus* es el patógeno causante más frecuente a cualquier edad (169). La osteomielitis por *Salmonella* es hasta 200 veces más frecuente en el paciente con ECF que en la población general y por tanto su aislamiento en hueso obligaría a descartar ECF subyacente (162). Al igual que en el niño sin ECF, este evento ocurre con más frecuencia en la edad preescolar (162), los huesos más afectados son los largos como fémur, tibia y húmero, pero los pequeños huesos de mano y pie están con frecuencia involucrados, principalmente en lactantes, en ocasiones con infecciones multifocales y hasta simétricas (162). En nuestra cohorte, el hueso afecto con mayor frecuencia es el fémur y la edad mediana de pacientes con osteomielitis es de 1,9 años (p25=0,7; p75=9,0), 6 de 9 pacientes son menores de 5 años, destacando 3 de ellos lactantes menores de 1 año con afectación de los huesos del carpo o tarso y con aislamiento de *Salmonella* en todos ellos. La osteomielitis multifocal por *Salmonella* en el paciente con ECF está ampliamente descrita en la literatura (170) y obliga a ampliar estudio mediante RM de cuerpo completo como ocurrió en la paciente ID 188. El manejo terapéutico de la infección por *Salmonella* es complejo y se recomienda en centros de referencia ya que puede requerir reintervenciones para drenaje quirúrgico por persistencia de fiebre y datos locales de infección (171) como ocurrió en el paciente ID 173 con hasta 3 intervenciones (Tabla 16).

5.2.3. Osteonecrosis

La ECF es la causa más frecuente de osteonecrosis en la infancia, afectando principalmente a la cabeza femoral, seguido de cabeza humeral, rodilla, codo y otras articulaciones de manos y pies (161,172). En nuestra cohorte, los 3 pacientes diagnosticados de osteonecrosis tienen afectación de la cadera y no se ha descrito necrosis avascular en otra localización.

La necrosis avascular es la principal manifestación crónica ósea de la ECF, se origina por sucesión de CVO en la superficie articular de huesos largos y como consecuencia del compromiso vascular se produce muerte del tejido óseo (161). Su prevalencia en la población con ECF es difícil de establecer; Milner *et al.*, realizó radiografía simple de cadera en los pacientes de la cohorte del grupo cooperativo (CSSCD) con un seguimiento prospectivo de 1712 pacientes desde los 5 años de edad y un tiempo medio de seguimiento de 5,6 +/- 1,7 años. Realizó radiografía al inicio del seguimiento y a los 3 años, detectando una prevalencia de osteonecrosis de 9,8%, mayor en los pacientes con fenotipo grave (HbS β^0 y HbSS) respecto a otros fenotipos y en aquellos de mayor edad (3% en menores de 15 años frente a 50% en mayores de 35). En los pacientes con ACF

(HbSS), se detectó una asociación entre prevalencia de necrosis avascular de cadera y el número de genes alfa deletados: 21,2% en alfa talasemia homocigota, 11,5% en alfa talasemia heterocigota y 8,7% en pacientes sin alfa talasemia (ratio de 4,5 casos por 100 pacientes-año en HbSS con alfa-talasemia frente a 2,4 pacientes con HbSS sin alfa talasemia y 1,9 en pacientes con HbSC). Encontró otros factores de riesgo, como las CVO frecuentes y el aumento de hematocrito (172). De los 3 pacientes de nuestra cohorte con osteonecrosis, solo uno de ellos (ID16) tiene alfa talasemia (con delección de 2 genes, alfa talasemia homocigota). La paciente ID 41, es la segunda paciente en la cohorte madrileña con mayor número de CVO por año, sumando 26 episodios en sus 12,0 años de vida. Además de la osteonecrosis de cadera, presenta varios aplastamientos vertebrales secundarios a las CVO repetidas en dichas localizaciones. Sin embargo, en los estudios bianuales de densitometría ósea, presenta valores normales. En un estudio con 30 pacientes pediátricos entre 6 y 17 años (23 HbSS y 7 Sβ⁰), se objetivó mayor prevalencia de necrosis avascular de cadera a la descrita previamente haciendo estudio sistemático con RM (8 de 30 pacientes, 26,7% y 3 de ellos con afectación bilateral) (173). La radiografía simple solo estuvo alterada en uno de los casos. La edad media fue de 10,9 años +/- 3,6 años, similar a la edad mediana de pacientes con osteonecrosis en nuestra cohorte de 9,9 años (máximo 12,8, mínimo 9,8). No se encontraron diferencias significativas en relación a los parámetros analíticos como el hematocrito, pero si mayor tasa de CVO/año (173). Este hecho también se ha demostrado en un reciente estudio retrospectivo caso control (26 casos y 128 controles), de los 612 pacientes pediátricos con ECF seguidos en el Hospital St. Jude: aquellos pacientes que habían tenido mayor número de CVO en los 5 años previos, tenían más riesgo de sufrir una osteonecrosis (OR 11,9 frente a 53,6 en pacientes con 1-5 CVO y más de 5 CVO respectivamente), sugiriendo hacer cribado con RM ante la mínima clínica, en aquellos pacientes de mayor riesgo (174). En los 3 casos descritos en la cohorte madrileña, el estudio de imagen (radiografía simple y resonancia magnética) se solicitó tras la aparición de clínica sugestiva, ya que no se hace de rutina prueba de imagen en el paciente asintomático. En el estudio de St. Jude, la necrosis avascular fue más frecuente en varones, en el rango de 9 a 15 años, la localización más frecuente fue la cabeza femoral en 20 de los 26 casos (76,9%) siendo bilateral en 14 de ellos. Ninguno de los 3 pacientes de la cohorte madrileña (2 mujeres y 1 varón) presentan afectación bilateral.

En el adulto sin tratamiento, el 87% de los pacientes con necrosis avascular de cadera presentará colapso de la misma en los siguientes 5 años (175). En los 3 casos que se describen en nuestra cohorte, el tratamiento conservador con reposo ha frenado la evolución en la paciente ID 41, que presenta resolución de las lesiones en la RM a los 2 años y ha estabilizado la afectación en

el paciente ID 16 que persiste con el aplanamiento en la cabeza del fémur. El tiempo de seguimiento desde la aparición del evento hasta finalizar el estudio es escaso, siendo por tanto preciso mayor tiempo de evolución para extraer conclusiones (Tabla 17).

5.2.4. Osteopenia

Las hemoglobinopatías y en concreto la ECF es una de las patologías que predisponen a una menor densidad ósea en el niño y adolescente debido a la expansión de la MO y a otras posibles causas (161). La medida de la densidad mineral ósea (DMO), se obtiene mediante la absorciometría dual fotónica de rayos X (DEXA), técnica precisa, cómoda y con escasa radiación. En población adulta, la DMO se expresa como puntuación *T score*, que se define, como la desviación estándar de la DMO del paciente con respecto a la DMO considerada normal que se alcanza a los 20 años. Sin embargo en Pediatría, los pacientes no han alcanzado el pico de masa ósea y por ello se expresa como puntuación *Z score* que representa la DMO ajustada según edad, sexo y tamaño corporal (176).

La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea que se caracteriza por una menor resistencia ósea y conlleva mayor riesgo de padecer fracturas. En Pediatría se habla de osteoporosis cuando se produce una fractura vertebral en ausencia de enfermedad local o de traumatismo de alta energía, sin importar el valor de la DMO o bien cuando el *Z score* es menor o igual a 2 desviaciones estándar (-2DS) con historia de ≥ 2 huesos largos fracturados a la edad de 10 años o ≥ 3 fracturas de huesos largos antes de los 19 años (177). Se habla de osteopenia cuando existe baja densidad ósea ($Z \text{ score} \leq -2 \text{ DS}$) sin historia personal de fracturas. En nuestra cohorte no existe ningún caso de osteoporosis, pero si 3 pacientes sufren osteopenia.

El 80% de la cohorte está en tratamiento con vitamina D, con una edad de inicio de 68 días (p25: 31; p75: 729 días) durante 3,9 años de mediana (p25: 2,1; p75:6,7) y continúan el tratamiento en el momento de cierre del estudio, el 98% de los pacientes. La prescripción de vitamina D es práctica habitual en Pediatría a lo largo del primer año de vida, pero desde 2012, se pauta como tratamiento de base a los pacientes con Drepanocitosis en la mayoría de los centros, tras un estudio de nuestro grupo donde se objetivó una alta tasa de deficiencia de vitamina D en la población de ECF de Madrid (79% niveles menores a 30 ng/mL y 56% niveles inferiores a 20 ng/mL). En dicho trabajo se observó mayor incidencia de hiperparatiroidismo secundario en aquellos niños con niveles $< 20 \text{ ng/mL}$ (78,9 frente a 11,8 %; $p=0,02$). Se realizó densitometría ósea a 33 de los 78 pacientes incluidos y el 15,2% tuvo un valor de *Z-score* anómalo; sin embargo, no se encontró correlación con los niveles de vitamina D y la baja DMO (178). Un segundo estudio prospectivo de nuestro grupo con 80 pacientes ha determinado la dosis de 800 UI diarias

como factor protector para alcanzar niveles de vitamina D ≥ 30 ng/mL ($p=0,044$), siendo además la población menor de 10 años la que con mayor rapidez alcanza niveles óptimos, reflejando la importancia de iniciar cuanto antes la profilaxis con vitamina D (179). Sin embargo, no existen ensayos clínicos en población falciforme con la toma de vitamina D frente a placebo para evaluar el efecto en la DMO y en la incidencia a largo plazo de osteoporosis. Otras cohortes no recogen el evento osteopenia, a diferencia de nuestra Unidad Clínica, muy activa en la salud ósea de los pacientes.

5.3. Síndrome torácico agudo

El STA se define por la presencia de un infiltrado pulmonar de nueva aparición en la radiografía de tórax, acompañado de síntomas y signos respiratorios como dolor torácico, fiebre, taquipnea, tos, tiraje, sibilancias o hipoxemia. La etiología es con frecuencia multifactorial y puede ser difícil el diagnóstico diferencial entre causa infecciosa (vírica o bacteriana), vasooclusión o debido a embolia grasa tras un infarto óseo extenso. Debido a esta dificultad para determinar el origen del STA, en este estudio de cohorte no se recoge la etiología.

En la cohorte del Este de Londres (252 pacientes con ECF, reclutados entre 1982-2005), el STA es causa de 1 de las 2 muertes por ECF en un paciente de 6 años de edad y es la segunda complicación más frecuente por detrás de las CVO, con una tasa de 17,1 por cada 100 pacientes-año en aquellos con HbSS y 4,1 en aquellos con HbSC, excluyendo aquellos pacientes en tratamiento con HU o en régimen transfusional (107). En nuestro caso, la tasa de STA es la tercera en frecuencia puesto que se han analizado los ingresos por fiebre sin foco, y se encuentra igualmente por detrás de las CVO, con una tasa por cada 100 pacientes-año de 14,2 (11,9-16,9) en el total de pacientes con HbSS/S β^0 y de 8,9 (4,6-15,6) en los pacientes con HbSC, sin excluir aquellos en tratamiento modificador de la enfermedad. Dado que cerca del 50% de los pacientes con fenotipo grave recibe HU en nuestra cohorte (mediana de tiempo de tratamiento de 2,2 años (p25: 0,8; p75: 4,1), este resultado ligeramente mejor a la tasa de STA de la cohorte de Londres es esperable, ya que la HU ha demostrado en la población pediátrica disminuir el número de STA al año frente a placebo (45). En la cohorte de Créteil, Paris, el STA es responsable del ingreso en UCIP de un paciente que fallece por reacción alérgica fatal durante la intubación y del fallecimiento de otro paciente que desarrolla una trombosis cerebral masiva en el contexto del STA. En un estudio de mortalidad llevado a cabo por el grupo cooperativo (CSSCD) con 2824 pacientes reclutados menores de 20 años (entre el 01/03/1979 hasta el 31/03/1981 y seguidos hasta el 31/05/1986), se determinó el STA como la tercera causa de muerte en el niño y adolescente con ECF por detrás de la infección y el ACV (22). En el siguiente estudio de

mortalidad llevado a cabo por el CSSCD con 3764 pacientes reclutados entre 1978 y 1988 hasta los 66 años de edad, Platt *et al.* centró el análisis en los 209 fallecidos mayores de 20 años en el momento del reclutamiento, encontrando que la mayoría de pacientes (171 de 209, 81%) había fallecido a consecuencia de una complicación aguda y no crónica: 45 por CVO, 20 de ellos complicada con STA, 9 por STA exclusivo, 15 por ACV y 13 por infección (180). Estos datos se respaldaron con los resultados de la Cohorte de Dallas que empezó a reclutar pacientes diagnosticados por cribado neonatal en 1983 y hasta 2002, el STA era la segunda causa de muerte tras la infección. No obstante en 2007, tras la introducción de la vacuna conjugada frente a Neumococo, el STA pasó a ser la primera causa de muerte (105,106).

En nuestra cohorte no se produce ningún fallecimiento por STA, pero si implica importante morbilidad, causando 9 de los 26 ingresos en UCIP, bien para ventilación mecánica (invasiva en una ocasión y no invasiva en 5), bien por la necesidad de vía central para posterior exanguinotransfusión de urgencia. Dado que los pacientes con mayor seguimiento en el estudio actual solo tienen 15 años y que la gráfica Kaplan-Meier de supervivencia libre de STA no tiene meseta, los datos de la cohorte de Dallas y los estudios de mortalidad en el adulto joven nos deben poner en preaviso para el seguimiento de los pacientes adolescentes en los siguientes años.

5.4. Secuestro esplénico

El secuestro esplénico es una de las principales causas de mortalidad precoz por ECF, principalmente en pacientes con HbSS o HbS β^0 , como se evidenció en la primera cohorte de Jamaica con 176 pacientes reclutados al nacimiento entre 1973 y 1976, causando 11 de los 18 fallecimientos. Tras iniciar la educación sanitaria para la detección de esplenomegalia por los padres y la realización de esplenectomía tras un segundo episodio de secuestro grave, se observó una mejoría en la supervivencia (21,25). En nuestra cohorte de 187 pacientes, 30 de ellos (16%) sufren al menos un episodio de secuestro esplénico, 29 tienen fenotipo grave (HbSS o HbS β^0) y 1 es doble heterocigoto, HbSC. La tasa de secuestro esplénico por cada 100 pacientes-año es de 3,2 (IC 95%: 2,1-4,5) en los niños con HSS/S β^0 y de 0,8 (IC 95%: 0,002-4,1) en los pacientes con HbSC. Estos datos son similares en la cohorte del Este de Londres con una tasa de 2,7 (IC 95%: 1,9-3,6) en los pacientes homocigotos que aumenta hasta 6,3 en el rango de edad de 0 a 2 años (107). En los pacientes de Londres con HbSC, la tasa total es de 0,8 (IC 95%: 0,2-1,9) y aunque en este subgrupo el secuestro esplénico se presente con menor frecuencia, los pacientes se pueden ver afectados a edades más tardías: así, en el rango de edad entre 13 y 14 años la tasa alcanza los 3,7 eventos por cada 100 pacientes-año (107).

En la cohorte madrileña, el secuestro esplénico es responsable de 3 de los 26 ingresos en UCIP, precisando canalización de vía para soporte transfusional por situación de shock hipovolémico. Que el secuestro esplénico no sea causa de ninguna muerte apunta al beneficio de la educación sanitaria, la identificación de los síntomas, el transporte urgente hasta un centro hospitalario y la atención temprana, así como el adecuado abordaje de la prevención secundaria. Debido a la recurrencia y gravedad de los episodios de secuestro, 10 pacientes precisan esplenectomía, con una mediana de edad de 3,2 años (p25: 2,6; p75: 3,7), abordaje quirúrgico realizado en la mayoría de los casos por laparoscopia. Un paciente presenta un STA moderado en el postoperatorio, complicación descrita hasta en el 15% de las intervenciones en otras series (181).

En un estudio retrospectivo de Jamaica, se comparó la evolución de 130 pacientes con HbSS esplenectomizados (46 por secuestro esplénico y 84 por hiperesplenismo) con un grupo control equivalente por sexo, edad y tiempo de seguimiento. Se observó una mayor tasa de CVO ($p=0,01$) y STA ($p<0,01$) en el grupo de pacientes esplenectomizados frente al grupo control; sin embargo, no se observó diferencia significativa en la tasa de eventos infecciosos (182). En el presente estudio no se ha realizado dicho análisis, si bien el seguimiento a más largo plazo de los pacientes esplenectomizados aportará datos en estudios futuros.

En todos los casos quirúrgicos en la cohorte madrileña se ha realizado esplenectomía completa. La esplenectomía parcial está cobrando interés puesto que en recientes estudios, se ha descrito eficaz evitando la recurrencia de secuestros esplénicos y manifestaciones ligadas al hiperesplenismos (182,183), si bien no hay estudios prospectivos comparando ambas técnicas. Ningún paciente de la cohorte hasta la fecha de fin de estudio ha precisado esplenectomía debido a hiperesplenismo grave (Tabla 19).

5.5. Crisis aplásica

Al igual que en otras anemias hemolíticas hiperregenerativas, la infección por virus con capacidad de suprimir la actividad de la MO puede resultar en una anemia grave con caída de las cifras de reticulocitos y hemoglobina. El Parvovirus B19 es el más característico, por su capacidad de infectar proeritroblastos e impedir la diferenciación de la serie roja. En la cohorte del Este de Londres, la tasa global de crisis aplásica por cada 100 pacientes-año fue de 1,3 (IC 95%: 0,8-2,2) en pacientes homocigotos frente a 0,4 (IC 95%: 0,0-1,3) en pacientes con HbSC. En la cohorte de Madrid, la tasa de crisis aplásica es de 1,5 (0,8-4,1) en pacientes con fenotipo grave

frente a 0 en los pacientes con HbSC. Es un evento que se produce en todos los rangos de edad, sin observarse meseta en la gráfica.

5.6. Eventos neurológicos

Pese al aumento en la supervivencia de los niños con ECF en los países desarrollados, persiste elevada morbilidad, siendo los ictus los que implican mayores consecuencias por el elevado riesgo de discapacidad cognitiva y motora.

En el presente estudio se han considerado 5 pacientes con infarto isquémico contando con los 2 pacientes sin clínica de ACV, pero con lesión isquémica de gran vaso en la RM cerebral, al contrario que en la cohorte de Paris donde solo contabilizan los ictus que presentan un déficit focal agudo de más de 24 horas, acompañado de nueva lesión en la RM (109). Así la tasa de primer ACV en los pacientes con fenotipo grave de la cohorte madrileña se sitúa en 0,54 por cada 100 pacientes-año, en una posición intermedia por delante de la cohorte de Dallas con 0,85, pero por detrás de las cohortes europeas del Este de Londres 0,3 y del sur de Paris con 0,19 (105,107,108) (Tabla 46). Si no se tuviesen en consideración los 2 casos asintomáticos, la tasa sería de 0,33 (IC 95%: 0,1-1).

En California se realizó un estudio para ver la repercusión en la tasa de ACV en niños con ACF, tras la publicación del estudio STOP en 1998, teniendo en cuenta la codificación de ictus en los diagnósticos de ingreso y el número estimado de niños con ACF en dicho estado (184). Desde 1991 hasta el 2000, la tasa global de primer ictus fue de 0,77/100 pacientes-año, observándose una diferencia significativa cuando se analizaron 3 periodos: entre 1991 y 1998, la tasa fue de 0,88/100 pacientes-año, en el año 1999 fue de 0,50 y en el año 2000 de 0,17.

En la CM, desde el inicio del cribado neonatal, se instauró el programa de prevención primaria de ictus cribando con EDTC anual a partir de los 2 años de edad a todos pacientes con HbSS/Sβ⁰. Sin embargo, se observa mayor edad mediana para la realización de la primera EDTC en los pacientes nacidos en los 3 primeros años del programa (01/05/2003-31/04/2006) frente a los siguientes 12 años (01/05/2006-01/05/2018): 4,4 años (p25: 2,8; p75: 4,9) frente a 2,2 (p25: 2,1; p75: 2,6) (p<0,01). Esto supone una mejora en el programa de seguimiento y atención de los pacientes atendidos en Madrid, en relación con un mejor conocimiento de la enfermedad por parte de los profesionales.

Pese a estar por detrás de Londres en tasa de ACV (0,5 frente a 0,3), el programa de prevención con EDTC presenta mejores datos de calidad (Tabla 46). La edad mediana global en el momento de la primera EDTC es de 2,3 años en la cohorte madrileña frente a los 6,4 años en la cohorte

londinense y la media de EDTC por paciente es de 3,8 frente a 2,2 respectivamente. Sin embargo, ambas cohortes se sitúan lejos de los datos de la cohorte del sur de París con una tasa muy baja de ACV (0,19 por cada 100 pacientes-año) y con una media 6 EDTC por paciente en un periodo de seguimiento de 6,2 años de mediana.

No se realiza EDTC en 2 de los 5 pacientes con ictus: en la paciente ID 89 se produce el ACV a los 3,2 años tras ausentarse a 2 citas para el estudio doppler y el paciente, ID 24 no tenía EDTC pedida a la edad de 3,0 años cuando sufre el ACV. La falta de adherencia al programa de seguimiento o el rechazo a tratamientos como HU o régimen transfusional es otro de los problemas recurrentes en la población de estudio. Así, por ejemplo, la paciente ID 68 rechaza inicialmente el régimen transfusional tras el resultado de la EDTC patológica y pierde 5 citas para hacer la RM y Angio-RM cerebral que se consigue realizar 1,3 años después. La paciente ID 21 pierde el seguimiento pese al resultado de EDTC condicional recuperándose 7 años después y los pacientes ID 66 y 127 con EDTC condicionales rechazan el tratamiento con HU.

Tabla 46. Comparativa de ictus en las distintas cohortes internacionales. “CSSCD = Cooperative Study of Sickle Cell Disease”. IC: intervalo de confianza. KM= Kaplan-Meier.

	Cohorte Madrileña	Cohorte de Dallas (105)	Cohorte del Este de Londres (107)	Cohorte “Créteil”, Paris (108)
Periodo de reclutamiento	2003-2018	1983-2002	1983-2005	1988-2007
Fenotipo	HbSS y HbSβ ⁰	HbSS y HbSβ ⁰	HbSS	HbSS y HbSβ ⁰
Nº pacientes incluidos	157	448	180	217
Seguimiento paciente-año	921	3571	1542	1609
Nº de pacientes con ACV	5 (3,2%)	30 (6,7%)	7 (3,9%)	3 (1,4%)
Tasa 1er ACV /100 pers-año (IC:95%)	0,5 (0,2-1,3) a los 15 años	0,85 a los 18 años	0,3 (0,1-0,8) a los 18 años	0,19 (0,004-0,5) a los 18 años.
Riesgo de ictus por edad, estimación por KM				
4 años	1,5%	3,7%		
5 años	2,5%		0,7%	1,9%
6 años	2,5%	5,7%		
10 años	4,1%	8,4%	2,7%	1,9%
14 años	8,1%	11,5%		1,9%
15 años	8,1%	11,5%	4,3%	1,9%
20 años			12,8%	

Tabla 47. Valoración de la calidad en el programa de prevención primaria de ACV mediante EDTC en las cohortes de Madrid, Londres y París.

	Cohorte Madrileña	Cohorte del Este de Londres (107).	Cohorte "Créteil", París (108).
Periodo de reclutamiento	2003-2018	1983-2005	1988-2007
Fenotipo	HbSS y HbSβ⁰	HbSS	HbSS y HbSβ⁰
Nº de pacientes	157	180	217
Seguimiento paciente-año	921	1542	1609
Mediana de seguimiento (p25; p75)	5,2 años (2,0 - 9,2 años)	7,4 años (7,4 - 12,6 años)	6,2 años (0,8 - 19,2 años)
VALORACIÓN DEL RIESGO DE ICTUS MEDIANTE EDTC ANUAL			
Nº pacientes elegibles para cribado por EDTC	118	124	217
Nº de pacientes cribados con EDTC	112	110	
Mediana de seguimiento de esta población (p25; p75)	6,6 años (4,2 - 10,4 años)	7,4 años (4,0 - 12,6 años)	6,2 años
Edad mediana 1ª valoración EDTC	2,3 años (2,12 - 3,55 años)	6,4 años	
Nº totales de EDTC	448	275	1351
Media de EDTC/paciente:	3,8	2,2	6
ESTUDIOS DE RM CEREBRAL			
RM realizadas	174 en 82 de los 157 pacientes HbSS/Sβ ⁰ Estudiados el 52,2% de los pacientes		463 en 132 de los 217 pacientes HbSS/Sβ ⁰ Estudiados el 60,8% de los pacientes
Media de RM/paciente	1,1		2

El riesgo acumulado de EDTC patológica en el presente estudio se sitúa en 8,7% con una meseta que aparece a los 6 años de edad. En total, de los 112 pacientes cribados, 8 de ellos presentan en algún momento un valor patológico (6,8%). Este dato se asemeja a la cohorte del Este de Londres donde 6,4% de los pacientes presentan ecografía patológica (Tabla 48). En la cohorte de 315 niños reclutados entre 1986 y 1994, Adams et. al detecta velocidades superiores a 200 cm/s en el 8% de los pacientes (50). Posteriormente en el ensayo clínico "STOP Trial" donde se realizaron 3929 EDTC en 1934 pacientes, se detectó EDTC patológica en el 9,7% de los pacientes, mayor porcentaje en el grupo de edad de entre 2 y 8 años (120 de 1117 pacientes, 10,7%) que en el de 9 a 12 años (47 de 502 pacientes, 9,4%) y en el de 13 a 16 años (20 de 315, 6,3%) (49,54). En la cohorte del área de "Créteil" en París, el riesgo acumulado de EDTC patológica es mucho más elevado al resto de estudios, 29,6% con una meseta a partir de los 9 años de edad (108). Gracias al programa de prevención primaria de ACV en nuestra cohorte, 5 de los 6 pacientes que inician régimen transfusional con dicha indicación permanecen libres de ictus en el momento de

cierre del estudio y la sexta paciente (ID 10) presenta un ACV con una HbS de 35% coincidiendo con la progresión a Sd Moyamoya. De acuerdo con las recomendaciones de ampliar estudio mediante RM y Angio-RM cerebrales tras un resultado condicional o no valorable en la EDTC, el paciente ID 91 es diagnosticado de estenosis en la carótida interna distal y ACM proximal iniciando régimen transfusional y permanece libre de ictus en el momento de cierre del estudio.

Tabla 48. Resultado de las EDTC en la cohorte de Madrid y Londres (107)

HbSS y HbSβ ⁰	Cohorte de Madrid (Número de pacientes, porcentajes)	Cohorte de Londres (107) (Número de pacientes, porcentajes)
Doppler patológica	8 (6,8%)	7 (6,4%)
Doppler condicional	16 (13,5%)	11 (10%)
Doppler no valorable	9 (7,6%)	5 (4,5%)
Doppler normal	80 (67,8%)	87 (79%)
Nunca realizado en paciente elegible	5 (4,2%)	20,2% de los pacientes con HbSS > 3 años
Pacientes cribados/paciente elegible (%)	113/118 95,7%	110 79,8%

La vasculopatía Moyamoya se define por las estenosis progresivas en la circulación cerebral dependiente de la arteria carótida interna distal, junto con la aparición de neovascularización colateral patológica. Su aparición empeora el pronóstico neurológico, ya que se relaciona con ictus isquémicos recurrentes, AIT, incluso en ocasiones con ictus hemorrágicos (55,61). En el presente estudio, los 3 pacientes que presentan recurrencia (ID 10, ID 24, ID 89) tienen como comorbilidad vasculopatía Moyamoya, todos ellos con atrofia cortical asociada. En la recurrencia, uno de los pacientes presenta clínica de hemiparesia (ID 24) mientras que los otros 2 casos son asintomáticos, detectados gracias a la RM cerebral (ID 10 e ID 89). En todos ellos se realiza en 2 tiempos, la cirugía de revascularización indirecta con encefaloduroarteriomiosinangiosis bilateral sin incidencias. Sin tratamiento transfusional tras un ACV, el riesgo de recurrencia oscila entre 47% y 93% (53,58). El límite de HbS pretransfusión es desconocido siendo el más estandarizado de 30% (55). En el momento de la recurrencia, la HbS en el paciente ID 24 fue 45,9%: debido a esto, se intensificó el régimen transfusional para mantener siempre la HbS por debajo de 30% y tras la cirugía de Moyamoya se mantiene sin nuevas recurrencias hasta el momento de cierre del estudio. La paciente ID 10 presenta Hb de 21,6% en el momento de la recurrencia asintomática detectada por RM cerebral y la paciente ID 89 presenta nuevas lesiones crónicas en territorio de ambas ACM en la RM de control al año de

estar en régimen transfusional (HbS pretransfusión menores de 30%). Pese a mantener niveles bajos de HbS, no desaparece el riesgo de recurrencia de ictus que oscila entre 22% y 41% (60,61). Por ello, como prevención secundaria el régimen transfusional o las EAF se consideran tratamientos paliativos, siendo la mejor opción el Alo-TPH (55) Figura 73. Dos de los 5 pacientes con ACV se someten a Alo-TPH y se encuentran en quimerismo completo de su hermano HLA idéntico, libres de transfusiones (ID 10, ID 89) y sin nuevas recurrencias; los otros pacientes con ACV no disponen de donante familiar HLA idéntico.

El ensayo DREPAGREFFE en Francia, prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado, comparó el resultado de los eventos neurológicos después de realizar TPH de hermano HLA idéntico en 32 pacientes menores de 15 años, frente a continuar con el programa transfusional en 35 niños que no disponían de donante familiar compatible. Todos ellos tenían como antecedente EDTC patológica, se reclutaron entre diciembre 2010 y junio 2013 y se mantuvo el seguimiento hasta enero 2017 (185). No se produjeron ni fallecimientos ni ictus en ninguno de los 2 grupos tras 3 años de seguimiento, pero en aquellos pacientes en los que se realizó el TPH, se objetivó una menor velocidad de flujo en la EDTC ($p < 0,01$) y no se detectaron nuevas lesiones de ictus silentes ni estenosis en las RM y angio-RM cerebrales (185).

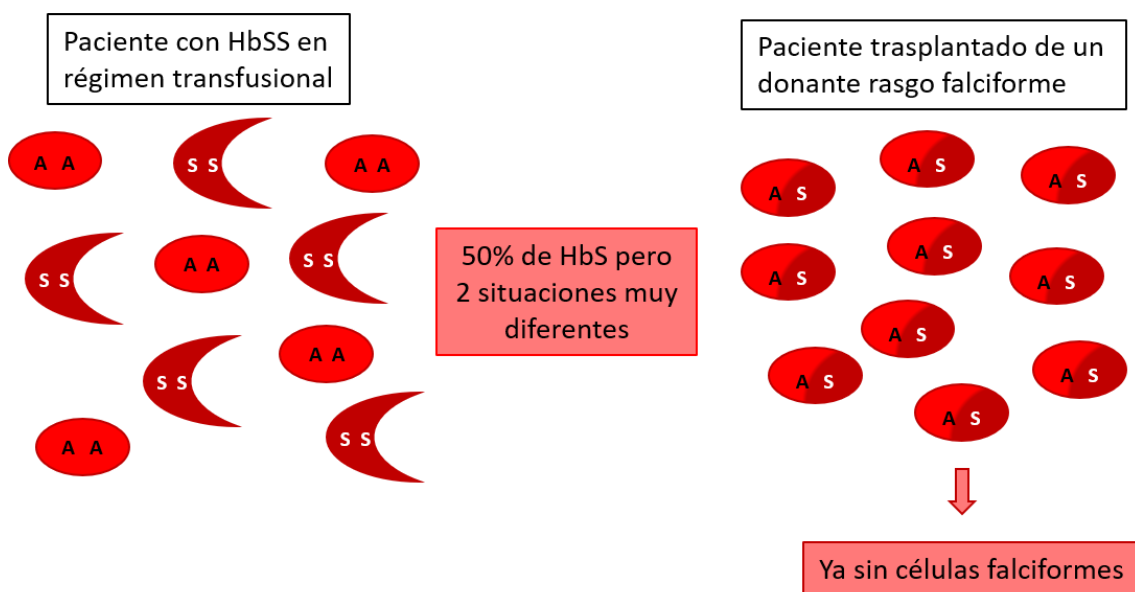


Figura 73. Diferencia entre paciente con ACF (HbSS) en régimen transfusional, con doble población de hematíes, tanto transfundidos con HbAA como falciformes con HbSS y pacientes trasplantado de donante rasgo falciforme con hematíes con HbAS pero sin células falciformes. Imagen basada en Bernaudin F. Journal of Clinical Medicine 2019 (92).

En relación con la discapacidad por los ACV, las 2 pacientes con los ictus diagnosticadas por imagen de RM pero sin clínica (ID 21, ID 68), presentan aceptable rendimiento escolar sin afectación motora, aunque el coeficiente intelectual (CI) está por debajo de la media o en el

límite bajo de la normalidad (79 y 86 respectivamente). Dos de los pacientes con ACV recurrente y Sd Moyamoya (ID 10 e ID 24) presentan mal rendimiento escolar, con CI en el límite bajo de la normalidad CI de 83 y 81 respectivamente. La paciente que sufre ACV isquémico extenso en territorio de la ACM derecha con posterior Sd Moyamoya y recurrencia asintomática contralateral (ID 89), presenta igualmente retraso psicomotor moderado-grave (CI=48) con necesidad de escolarización en colegio de educación especial. El paciente con lesiones hipóxico-isquémicas secundarias a la parada cardiorrespiratorias y que desarrolla posteriormente un Sd Moyamoya (ID 48), presenta un trastorno grave neurocognitivo con retraso (CI de 63) asociado a agnosia visual y heminegligencia izquierda.

Los mal llamados infartos silentes, son lesiones isquémicas sin déficit neurológico focal que se detectan de forma incidental mediante la RM cerebral. Los pacientes afectados tienen peor rendimiento académico, menor coeficiente intelectual y mayor riesgo de presentar un segundo evento neurológico (62–65). En el presente estudio no se ha calculado el riesgo acumulado de ictus silente, pero se detecta esta complicación en 11 de los 82 pacientes con fenotipo grave estudiados mediante RM/Angio-RM cerebral (13,4%). En la cohorte del sur de Paris, el riesgo acumulado de ictus silente es de 37,4% a los 14 años, estando afectados 35 de los 132 pacientes con HbSS/Sβ0 (26,5%) (108). La frecuencia de ictus silente oscila entre 17% en el estudio del grupo cooperativo CSSCD (186) y 35,3% en el ensayo “SIT Trial” (63). Sin embargo en la cohorte de Madrid se detecta con menor frecuencia (13,4%), pudiendo guardar relación con menor porcentaje de pacientes estudiados (52,2% en la cohorte madrileña frente a 60,8% en la parisina) y menor número de resonancias por paciente (1,1 frente a 2) (108) Tabla 47.

En la cohorte del sur de Paris, en los pacientes con fenotipo grave (HbSS/Sβ⁰) el riesgo acumulado a los 14 años de ACV es 1,9%, de EDTC alterada de 29,6%, de estenosis en la Angio-RM de 22,6% y de ictus silente de 28,2%, siendo por tanto el riesgo acumulado global de evento neurológico en la cohorte, incluyendo las 4 condiciones (ACV, ictus silente, vasculopatía y EDTC patológica) de 49,9% (108). En la cohorte madrileña el riesgo acumulado a los 15 años de ACV es de 10,2%, de EDTC patológica de 8,7% y de alteración en la RM cerebral relacionada con ECF de 32,9% (incluidos ACV, ictus silentes, estenosis simples y Sd Moyamoya, así como eventos neurológicos secundarios al Alo-TPH como Sd. de PRES o toxicidad por medicación). Ambos estudios, reflejan el elevado riesgo de complicación neurológica en los niños con ECF que persiste pese a las medidas preventivas actuales y traduce la necesidad de buscar nuevas medidas curativas.

6. Tratamientos

6.1. Penicilina

Tras la publicación del ensayo PROPS aleatorizando penicilina oral frente a placebo en los lactantes a partir de los 3 meses de edad, la profilaxis antiinfecciosa es práctica habitual en el manejo de pacientes con ECF (28). Su uso en los pacientes de nuestra cohorte (98,4%, 184 de 187 pacientes, con una edad de inicio de 66 días de mediana, p25:61; p75:76) ha sido discutido en el apartado 3: Criterios de Calidad Asistencial. El 87% de los pacientes (160 de 184) continúan con la penicilina en el momento de cierre del estudio, mientras que el 13% lo han suspendido tras 5 años de mediana de tratamiento (p25: 4,7; p75: 6,3) (Tabla 30).

La interrupción de la profilaxis antiinfecciosa es un tema controvertido. En la era previa a la vacuna conjugada frente al *Streptococcus pneumoniae*, el ensayo clínico PROPS II aleatorizó a 400 niños de 5 años de edad que habían recibido penicilina oral y 2 dosis de vacuna polisacárida 23-valente, excluyendo aquellos pacientes con antecedente de bacteriemia por germen encapsulado o esplenectomizados. La media de seguimiento fue de 3,2 años (187). Se produjeron 6 infecciones neumocócicas invasoras, 4 en la rama de placebo (2%, IC 0,5-5%) y 2 en el brazo de pacientes que continuaron con profilaxis (1%, IC: 1-3,6%), sin fallecimientos. Los serotipos fueron 6A en 2 pacientes, 6B en 2 y 23F en otros 2, detectándose resistencia a penicilina en 2 casos, uno en cada rama del ensayo. En relación con otros eventos, en los pacientes con penicilina, se produjeron 2 bacteriemias una por *Haemophilus influenzae* tipo b y otra *Salmonella* y hubo dos fallecidos, ambos por STA. En la rama de placebo se produjeron 3 bacteriemias, 2 de ellas por *Haemophilus influenzae* tipo b y otra por *Streptococcus* β -hemolítico y 2 pacientes fallecieron por ACV. Los autores concluyeron que la profilaxis con penicilina podría ser suspendida en niños a partir de los 5 años con el calendario de vacunación al día y en ausencia de esplenectomía o antecedente de bacteriemia por germen encapsulados (187). Esta recomendación se recoge en las guías clínicas americanas para el manejo de pacientes con ECF (163,188). Por el contrario, en Francia y en Reino Unido la recomendación es continuar con la profilaxis hasta la edad adulta (108,189–191). En las guías españolas de la SEHOP, la penicilina oral es obligatoria hasta los 5 años y opcional hasta la edad adulta, si bien recomendada, sobre todo en pacientes con fenotipo grave. Se mantendrá de por vida en caso de antecedente de enfermedad neumocócica invasora, esplenectomía o alo-TPH (14,17).

Los 4 casos de enfermedad neumocócica invasora en la cohorte madrileña estaban en tratamiento con penicilina en el momento del evento a los 13,3; 3,4; 1,2 y 2,3 años, las familias

refirieron adecuado cumplimiento terapéutico, si bien, aún no se había implantado la prescripción electrónica actual y no pudo comprobarse de forma fehaciente la adherencia al tratamiento. Se pudieron identificar 2 serotipos 9N y 24F, ninguno de ellos incluido en la vacuna conjugada 13-valente. La paciente 153 sufrió a los 2,3 la bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* 9N serotipo incluido en la vacuna polisacárida 23-valente, que se administra por protocolo a partir de los 2 años y que estaba pendiente de administrar. La meningitis producida por el *Streptococcus pneumoniae* 24F fue fulminante y las otras dos meningitis producidas por los serotipos no identificados precisaron ingreso en UCIP, dejando como secuela en la paciente ID 27, una sordera neurosensorial moderada. La elevada morbimortalidad causada por la enfermedad neumocócica invasora en la cohorte madrileña, incluso en la era posterior a la vacuna conjugada, ha sido reflejada igualmente por una reciente revisión bibliográfica que recoge los artículos publicados entre el año 2000 y 2007 para analizar los serotipos, la presentación clínica y la evolución de la enfermedad neumocócica invasora en los pacientes con ECF tras la introducción de la vacuna conjugada (192). Tras identificar 475 posibles estudios, se seleccionaron 16 publicaciones que incluían 9438 pacientes, con una mediana de edad de 4,8 años, máximo 22 años, siendo el 79% de los pacientes homocigotos (HbSS) y el 17% dobles heterocigotos HbSC. En total 182 desarrollaron enfermedad neumocócica invasora: prevalencia 1,9% (IC 95%: 1,7-2,2%). La clínica de presentación más frecuente fue septicemia (61%), seguido de infección respiratoria de vías bajas (29%), de meningitis (9%) y de artritis (1%). Los serotipos no incluidos en la vacuna conjugada 13-valente fueron responsables de más de la mitad de los casos (60%, 88/148), sobre todo el serotipo 15 (A/B/C) (n= 44). La tasa bruta de letalidad fue del 11,5% (21/182, IC 95%: 7,3-17,1%) con una mediana de edad en el momento del fallecimiento de 2,0 años. Los autores han concluido que la morbimortalidad causada por la enfermedad neumocócica invasora persiste inaceptablemente elevada y que la adherencia a la profilaxis con penicilina debe ser estricta ya que no solo protege frente a serotipos no vacunales del *Streptococcus pneumoniae*, sino que protege frente a otros gérmenes. Tanto en la visita de inicio, como en cada visita de seguimiento, se repasa la importancia de la penicilina. Sin embargo, la adherencia al fármaco no ha sido recogida en nuestro estudio, salvo en la familia con 2 niños afectos que ha rechazado expresamente la medicación de forma reiterada. Con la reciente implantación del Módulo Único de Prescripción Electrónica en la CM (08/10/2018-15/04/2019), es posible revisar la recogida de medicación en las farmacias por parte de los pacientes, y supondrá una valiosa herramienta para controlar el cumplimiento terapéutico en futuras ampliaciones del estudio. Una revisión bibliográfica en 2014, publicó un elevada porcentaje de pacientes con ECF, oscilando entre 16% y 89%, sin adherencia a las medicaciones, siendo en el caso de la penicilina alrededor de 40-44% (193). Los motivos para el incumplimiento

terapéutico fueron dudas en relación a la seguridad y efectividad de los fármacos, errores en la administración u olvidos de los padres (193).

Tabla 49. Comparación entre la cohorte del Este de Londres, de Créteil y el estudio actual en relación a los fármacos modificadores de la ECF. ACV: accidente cerebrovascular. HU: hidroxiurea.

	Cohorte Madrileña	Cohorte Este de Londres (107)	Cohorte "Créteil", Paris (108)
CARACTERÍSTICAS DE LAS COHORTES			
Periodo de reclutamiento	2003-2018	1983-2005	1988-2007
Pacientes ECF	187	252	256* *Excluidos HbSC y HBSβ ⁺
Pacientes HbSS y HbSβ ⁰	151 HbSS + 6 HbSβ ⁰ = 157 (84%)	180 HbSS (71,4%)	217 HbSS (84,7%)
Seguimiento paciente-año	1079 hasta los 15 años	2158 hasta los 23 años	1609 hasta los 18 años
TRATAMIENTOS MODIFICADORES EN HbSS/HbSβ⁰			
Nº de pacientes (%) Hidroxiurea	80/157 (51%)	18/180 (10%)	54/256 (21%)
Nº de pacientes (%) Régimen transfusional	12/157 (7,6%): - 7 prevención 1ª ACV - 4 prevención 2ª ACV - 1 por gravedad clínica sin respuesta a HU	26/180 (14,4%)	86/256 (32,8%) - 16 por secuestro esplénico - 41 prevención 1ª ACV - 2 prevención 2ª ACV - 27 por gravedad clínica sin respuesta a HU
Nº de pacientes (%) Alo-TPH	15/157 (9,5%)	1/180 (0,5%)	26/256 (10,2%)

6.2. Hidroxiurea

Si bien en los últimos años nuevos fármacos modificadores de la enfermedad están en desarrollo, actualmente la HU es el único aprobado por la EMA (2007) en niños y adultos con CVO recurrentes. En el 2011 se publicó en ensayo BABY-HUG que demostró que la HU a dosis fijas (20 mg/Kg/día) en lactantes entre 9 y 18 meses, no seleccionados en función de gravedad clínica, reducía frente a placebo las CVO ($p=0,002$), los STA ($p=0,02$), las dactilitis ($p<0,0001$) así como la necesidad de transfusión ($p=0,003$) (45). En un subanálisis solo con los pacientes asintomáticos incluidos en el ensayo (52 con HU y 49 con placebo), se confirmó una reducción significativa en el número de dactilitis y de hospitalizaciones ($p=0,006$). En un segundo análisis solo en aquellos pacientes con un nivel más elevado de Hb basal (> 10 g/dL), se demostró igualmente menor incidencia de CVO en los pacientes con HU que en los tratados con placebo (0,58 frente a 1,76 eventos/paciente-año, riesgo relativo 3,05, $p<0,001$) (194). Tras estos resultados y revisar la evidencia científica, en 2014 el panel de expertos del *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)* de EEUU publicó las guías de manejo de ECF (188). En ellas, se recomendó con fuerte evidencia el uso de HU en aquellos adultos con más de 3 CVO en los 12 meses previos y con moderada evidencia el uso preventivo en lactantes, niños y adolescentes independientemente de la gravedad clínica. En 2018 la Sociedad Británica de Hematología publicaba las guías para el uso de HU en pacientes falciformes, recomendando con evidencia IA ofrecer el fármaco a partir de los 9 meses, sin considerar las complicaciones sufridas por la enfermedad (195). Estas recomendaciones se han visto igualmente reflejadas en las Guías de Práctica Clínica Pediátrica de ECF de la SEHOP, que ya en 2010 indicaban el uso de HU en aquellos pacientes con criterios clínicos de gravedad como ≥ 3 CVO/año o ≥ 2 STA/año; valorando la posibilidad de iniciarlo en aquellos pacientes con Hb basal <7 g/dL, leucocitosis de $>20.000/\text{mm}^3$ o antecedente de dactilitis en época de lactante (17).

En la reciente Guía de la SEHOP de 2019, se recogen las mismas recomendaciones e indicaciones que en la guía británica (14). La repercusión de la Guía SEHOP 2010 y de la evidencia científica sobre los beneficios de la HU en los pacientes pediátricos con HbSS o HbS β^0 , también se pone de manifiesto en el manejo de los pacientes de la cohorte madrileña, ya que 68 de los 80 que inician HU (85%) lo hacen con fecha posterior o igual a 2011. Con esta tendencia cabe esperar que, en los siguientes años, el porcentaje de pacientes con fenotipo grave y tratamiento con HU aumente. En los 15 años de estudio, 80 de los 157 pacientes con fenotipo grave (51%) han recibido HU, 12 de ellos lo han suspendido tras realizar Alo-TPH y los otros 68 continúan el tratamiento. El porcentaje de pacientes tratados en nuestra cohorte es superior al de los estudios de Londres (10%, 10/180) y París (21%, 54/256) (107,108). Este resultado puede

guardar relación con el decalaje temporal existente entre el estudio actual y las otras dos cohortes que finalizaron en 2005 y 2007 respectivamente. Aún así, recientemente se ha publicado que en el Reino Unido, el uso de HU persiste infrautilizado y con marcada variabilidad dentro del territorio nacional, en parte debido a la necesidad de hacer analíticas sanguíneas más frecuentes por el riesgo mielosupresión y en parte por las dudas que persisten en relación con su uso prolongado desde la infancia y los efectos en la fertilidad (195). El mayor uso de HU en pacientes con fenotipo grave de la cohorte madrileña podría justificar la menor tasa de CVO y de STA si se compara con la cohorte del Este de Londres: 44,7 frente a 63,9 y 14,2 frente a 17,1 respectivamente (108).

Los resultados de varios estudios observacionales sugieren un beneficio de la HU en la mortalidad. Así en los pacientes adultos inicialmente reclutados en el ensayo clínico MSH (HU frente a placebo) y seguidos posteriormente durante 9 años, se determinó una reducción del 40% en la mortalidad ($p=0,04$) y tras prolongar el seguimiento a 17,7 años, se confirmó que aquellos pacientes con mayor tiempo de tratamiento con HU presentaban mayor supervivencia (36). En Pediatría se obtienen resultados similares en un estudio retrospectivo en Brasil con 1760 niños (3-18 años), de los que 267 recibieron HU por criterios de gravedad clínica y en los que se observó tras 9 años de seguimiento menor mortalidad (supervivencia del 99,5% frente a 94,5% en el grupo sin HU) (46). El tiempo de mediana de tratamiento con HU de la cohorte madrileña es de 2,2 años (p_{25} : 0,8; p_{75} : 4,1), siendo preciso más tiempo de seguimiento para analizar el efecto en la supervivencia. Sin embargo, la falta de estudios prospectivos en población pediátrica y en el adulto joven hacen que la continuidad de este estudio observacional cobre importancia.

El régimen transfusional persiste como tratamiento paliativo de elección en la prevención secundaria del ictus como se demostró en el ensayo SWITCH (59). Pero en la prevención primaria, la HU tiene un importante papel. Así en el ensayo de no inferioridad TWITCH en niños con antecedente de EDTC patológica, pero normalizada tras 1 año de régimen transfusional y sin alteraciones en la RM y Angio-RM cerebral, no se encontraron diferencias en las velocidades de flujo en la brazo de HU a dosis máximas toleradas frente a transfusiones (57). La publicación del ensayo en 2015 permitió suspender el régimen transfusional en 2 de los pacientes de la cohorte madrileña con EDTC patológica posteriormente normalizada y se mantienen con HU, libres de ACV a fecha de fin de estudio (ID 23, ID 51).

Varios estudios han demostrado como la HU disminuye el flujo en la EDTC (196–199) y tras dichos resultados, las guías de consenso recomiendan el tratamiento con HU a dosis máximas toleradas en aquellos niños con EDTC en rango condicional (55,195). Así, en la cohorte

madrileña, 9 de los 19 (47,5%) pacientes con antecedente de EDTC condicional han normalizado los valores y se mantienen con HU libres de ACV. Además 3/19 pacientes persisten en rango condicional, sin empeoramiento, en tratamiento con HU y libres de ACV (Figura 46). Si bien estos resultados son favorables, en nuestro estudio no se ha recogido específicamente la indicación para el inicio de HU y no se ha realizado un estudio para establecer relación causal entre mejoría o estabilización en los valores de EDTC e HU.

Tras la revisión sistemática de la historia clínica de todos los pacientes, no se han detectado toxicidades relevantes ni graves por HU. Las guías británicas han publicado en 2018 que hasta la fecha, no se ha observado a medio y largo plazo mayor leucemogénesis (195). Además de los 28 lactantes que se reclutaron para el ensayo HUSOFT, que demostró la tolerancia de HU a 20 mg/Kg/día, 17 de ellos completaron la extensión del estudio con una escalada de dosis a 30 mg/Kg/día. Continuaron el tratamiento ininterrumpidamente durante al menos 15 años (media de edad 17,6 años) 8 de los 17 pacientes (6 mujeres y 2 varones), realizando todos ellos correcto desarrollo ponderoestatural así como puberal (200). Sin embargo, la futura publicación con los datos de seguimiento a largo plazo de los lactantes reclutados en el BABY-HUG aportará importantes resultados sobre la eficacia y la seguridad de la HU en población pediátrica.

6.3. Transfusión de hematíes, exanguinotransfusión y eritrocitaféresis en enfermedad falciforme

En el manejo de la ECF, la transfusión de hematíes juega un papel fundamental tanto en el tratamiento como en la prevención de complicaciones agudas y crónicas. Sin embargo, asocia morbilidad debido al riesgo de aloinmunización, de sobrecarga férrica y en ocasiones a la necesidad de catéter central. Además, diferentes modalidades de transfusión pueden ser empleadas como la transfusión simple, la Ex manual o la EAF. Estas dificultades han llevado a las sociedades científicas de varios países, a recoger en guías los principios e indicaciones de transfusión en el paciente con ECF (14,67,68,201).

La importancia de iniciar el régimen transfusional como prevención primaria y secundaria del ictus quedó reflejada en los ensayos clínicos aleatorizados STOP (54) y SWITCH (57) respectivamente.

En el ensayo STOP, se objetivó una reducción significativa del 92% ($p < 0,001$) en el riesgo de primer ictus en la rama de transfusiones periódicas (63 niños, 1 ictus isquémico) frente a la otra rama de manejo estándar (67 niños, 10 ictus isquémicos y 1 hematoma intracerebral). Aun excluyendo el paciente con el hematoma, la reducción se mantenía en 91% con significación estadística ($p = 0,002$). En la cohorte madrileña, 5 de los 7 (71,4%) pacientes que iniciaron transfusiones como prevención primaria se mantienen libres de ACV a fecha de fin de estudio. La paciente ID 68 fue diagnosticada de infarto crónico asintomático al año y medio del resultado patológico de la EDTC, tras 4 meses de demora en iniciar el régimen transfusional por rechazo de la familia y tras 5 citas perdidas de RM cerebral. Por último, la paciente ID 10 pese a 2,5 años en régimen transfusional, persistía con EDTC patológica y presentó un ictus isquémico en el territorio de la ACM derecha en el contexto de vasculopatía Moyamoya (HbS pretransfusional de 35%).

El ensayo SWITCH para la prevención secundaria de ACV, comparó las transfusiones periódicas asociado a quelante oral de Fe (66 pacientes, 0 ACV) frente a HU con flebotomías (67 pacientes, 7 ACV) pero fue cerrado de forma prematura por la no inferioridad exigida en el parámetro de extracción de Fe de las flebotomías frente a deferasirox. Pese a que los eventos neurológicos en ambas ramas se mantenían en la no inferioridad, los autores concluyeron que las transfusiones periódicas junto con quelación de hierro permanecen como opción más segura en pacientes con ECF (57,67). De los 6 pacientes con ACV de la cohorte madrileña, 3 de ellos presentan una recurrencia pese al régimen transfusional en relación con vasculopatía Moyamoya, como se ha comentado en el apartado de discusión 5.6. sobre los eventos neurológicos de la cohorte. Por

ello, las transfusiones se consideran un tratamiento paliativo en la prevención secundaria del ictus frente a una posibilidad de cura con Alo-TPH o terapia génica.

En nuestra cohorte, 9 de los 12 pacientes en régimen transfusional inician la modalidad de transfusiones simples periódicas, precisando todos ellos quelación de Fe con deferasirox, único fármaco quelante empleado, que pudo ser suspendido en 2 pacientes tras cambiar a la modalidad de EAF. Los otros 3/12 pacientes iniciaron directamente EAF y no han precisado fármaco quelante. La EAF al realizar exclusivamente recambio de hematíes del paciente por hematíes del donante, permite hacer balance férrico neutro, incluso negativo (68). Por ello es actualmente recomendado como método de elección para el programa transfusional crónico en las guías NICE de 2016 (*National Institute for Health and Care Excellence* (69)). La sobrecarga de Fe en los pacientes con ECF se produce por 2 circunstancias, bien por transfusión simple periódica cada 3-4 semanas con el objetivo de disminuir la HbS por debajo de 30%, bien por transfusión episódica en el seno de ingresos por complicación aguda grave (75).

En total 83 de los 157 pacientes con fenotipo grave reciben una transfusión con indicación de tratamiento urgente (52,8%), por lo que la supervivencia libre de transfusión en dicha población es de 17%. En los 15 años de seguimiento, se han sumado 167 transfusiones urgentes en los 83 pacientes (2 transfusiones por paciente), cifra infraestimada puesto que solo contabiliza una transfusión por paciente-año. La paciente ID 68 es la única que precisó iniciar tratamiento por sobrecarga de Fe secundaria a transfusión episódica, aunque posteriormente prolongó el tratamiento quelante tras iniciar el régimen transfusional. No se han monitorizado en este estudio los niveles de ferritina ni se han revisado las RM hepáticas y cardíacas de sobrecarga de hierro, sin embargo si se ha recogido en la historia de la paciente ID 89, el antecedente insuficiencia renal (grado I) en relación con el deferasirox, toxicidad ampliamente descrita en la literatura (14). No se han descrito otros pacientes afectados, ni otras toxicidades asociadas, pero la mediana de tratamiento global es de 4,5 años (p25: 2,0; p75: 5,9) siendo de 5,8 años en los pacientes que continúan (p25:4,5; p75: 6,4) y serán importantes los datos que arrojen el seguimiento de pacientes a más largo plazo.

Las flebotomías han sido el tratamiento estándar en la sobrecarga de hierro de pacientes con médula ósea normofuncionante. Si los pacientes con ECF presentan un aumento adecuado de Hb tras el inicio de HU, la sangría puede ser una opción a valorar (75), sin embargo el manejo de elección de la sobrecarga de hierro en el paciente con Drepanocitosis es el quelante, con deferoxamina en menores de 2 años y deferasirox en mayores (14,75). El paciente ID 23 es el único en el que se han realizado flebotomías como manejo de la sobrecarga de hierro, de acuerdo con la metodología publicada en el ensayo TWITCH (57): una vez normalizado el flujo

en la EDTC, se inició HU y en los meses siguientes a suspender las transfusiones se realizaron las flebotomías sin incidencias.

Debido al frecuente uso de la transfusión de hematíes y a las numerosas indicaciones en los pacientes con ECF, la aloinmunización supone un riesgo y un reto terapéutico. Los pacientes con Drepanocitosis tienen mayor riesgo de desarrollar esta complicación por varios motivos: una mayor diferencia en el perfil de antígenos eritrocitarios entre los donantes mayoritariamente caucásicos y los receptores con raíz africana, la elevada variación génica en el locus RH y el estado proinflamatorio de la propia enfermedad que favorece la aloinmunización en situación de crisis aguda, principalmente STA o CVO (66,72,73). Sin hacer el fenotipo eritrocitario ampliado, el riesgo de aloinmunización es muy elevado, tal y como se objetivó en un estudio con 51 pacientes con ECF de raíz africana en comparación con 19 pacientes caucásicos afectados de otro tipo de anemia. Pese a recibir menos transfusiones, los pacientes con ECF presentaron un 30% de aloinmunización frente a 5% en el grupo control ($p < 0,01$), detectándose en el 82% de los casos Anti-K, Anti-E, Anti-C y Anti-Jk^b (202). En el ensayo clínico STOP, se realizó por primera vez a nivel multicéntrico y de forma prospectiva, el fenotipo eritrocitario ampliado a los 63 pacientes aleatorizados en la rama de transfusiones (A, B, C, c, D, E, e, Lea, Leb, K, Fya, Fyb, Jka, Jkb, M, N, S, s, y P1) transfundiéndose con fenotipo parcialmente idéntico (C, E y Kell compatible) y consiguiendo disminuir la tasa de aloinmunización de 3 a 0,5% por concentrado de hematíes (66). Ya fuera del ensayo clínico, varios estudios retrospectivos han reportado una incidencia de aloinmunización de 13-14% pese a transfusiones con fenotipo eritrocitario ampliado (203,204).

En Madrid, el centro de referencia HGUGM sigue las recomendaciones internacionales, y realiza mediante técnica serológica, la determinación del fenotipo eritrocitario extendido (C, c, E, e, K, Fya, Jka, S). Se transfunde de forma rutinaria con fenotipo parcialmente idéntico (C, E y Kell) salvo en caso de detectar un AloAc, que se transfunde con todo el fenotipo eritrocitario ampliado compatible (144). La supervivencia libre de aloinmunización en la cohorte madrileña es del 97% en los pacientes con fenotipo grave y del 100% en los pacientes con HbSC. En los 15 años de estudio, 3 pacientes de los 86 transfundidos se han aloinmunizado, 2 de ellos estando en régimen transfusional con transfusiones simples y el tercero (ID 101) en el contexto de un ingreso por CVO (Tabla 36). Los dos pacientes en régimen transfusional tuvieron antecedente de transfusión sin fenotipo ampliado, uno de ellos (ID 8) transfundido ocasionalmente en otro hospital más cercano a su domicilio y el otro paciente (ID 36) transfundido en total 225 veces, siempre en el HGUGM con fenotipo eritrocitario ampliado salvo en 4 ocasiones. En el paciente ID 101, pese al correcto fenotipado, presenta un anti-Fy^a tras la tercera transfusión por CVO grave a la temprana edad de 8 meses. El fenotipo Duffy negativo es común en los pacientes con

ECF y el AloAc anti-Fy^a es frecuentemente hallado en aquellos en programa transfusional, a diferencia del anti-Fy^b (66). El paciente a fecha de fin de estudio tiene 8,1 años y ha precisado transfusión en 19 ocasiones más, sin aparición de nuevos AloAc y sin aparición de RRTT.

La RHTT es la consecuencia más grave de la aloinmunización, pudiéndose llegar a producir un síndrome hiperhemolítico que cursa con 10% de mortalidad (66). Dicha complicación solo se produce en el paciente ID 8 a los 13 años de edad, 2 semanas después de un ingreso por CVO grave que precisó transfusión y Ex manual posterior con evolución favorable. Este paciente tenía antecedentes de aloinmunización a los 6 y 6,2 años, cuando desarrolló un AloAC anti-E y Anti-K respectivamente, mientras estuvo en régimen transfusional por prevención primaria de ACV.

Ninguno de los pacientes de la cohorte estando en programa transfusional con EAF se ha aloinmunizado, pese a la mayor exposición a antígenos eritrocitarios durante el procedimiento. Esto ya se ha reportado en la literatura en estudios retrospectivos como el de Wall SK *et al.* que comparó 22 pacientes en EAF frente a 23 en transfusión simple y pese al mayor número de unidades recibidas (338,5 unidades/paciente frente 152,2, p=0,001), se produjo una menor tasa de aloinmunización en el grupo de EAF (0,013 por cada 100 unidades frente a 0,143, p=0,03) (205). El motivo para una menor aloinmunización pese a mayor exposición a antígenos permanece incierto, una de las hipótesis es que mediante la aféresis se eliminan parte de las citoquinas y factores proinflamatorios; otra de las hipótesis es que la sobreexposición de antígenos eritrocitarios al sistema inmune induce tolerancia (206).

Una dificultad añadida, tanto para la transfusión esporádica de hematíes como para el programa crónico de transfusión es la necesidad de un acceso venoso periférico. La deshidratación, la viscosidad, la esclerosis en las venas y la fobia a las agujas son obstáculos en el manejo del niño con ECF (206). En la cohorte madrileña, 3 episodios de secuestro esplénico precisaron ingreso en UCIP y la indicación en dos de ellos (ID134, ID 152) fue la necesidad de canalizar una vía venosa central debido al mal acceso venoso periférico. Por este mismo motivo, otros 3 pacientes (ID 36, 101 y 155) con fenotipo grave y numerosos ingresos han precisado colocación de un catéter de larga duración tipo PAC[®] al año, a los 6 meses y a los 3,1 años. Los 12 pacientes en régimen transfusional crónico han requerido un catéter y en los 5/12 pacientes con modalidad de EAF se implantó un reservorio de doble puerto (n=4) o un Hickman[®] (n=1) que también dispone de doble luz y permiten ambos, suficiente flujo para realizar la aféresis. Los 15 pacientes sometidos a Alo-TPH han precisado de catéter con reservorio y además un catéter tunelizado debido a la necesidad de accesos venosos para administrar las medicaciones durante dicho procedimiento.

Sin embargo, los catéteres implican una morbilidad asociada, así en los 60 dispositivos colocados en 29 pacientes, se han producido un total de 25 complicaciones (41,6%), 12 de ellas infecciosas (20%), 11 mecánicas (18,3%) y 2 trombóticas (3,3%). La tasa de complicaciones por 1000 días de catéter es de 0,7: 0,3 infecciosas, 0,3 mecánicas y 0,1 trombóticas (Tabla 33). Esta tasa se encuentra en una posición similar o mejor con respecto a otros estudios en pacientes con ECF, así un estudio retrospectivo revisó los eventos relacionados con 86 catéteres en 32 pacientes (mediana 20 años, rango de edad 1-59) detectando una tasa de infección por 1000 días de catéter de 1,59 y una tasa de trombosis de 0,49 (207). Otro estudio retrospectivo de 31 catéteres en 25 niños o adultos jóvenes con ECF, encontró una tasa de infección de 0,86 por 1000 días de catéter y de trombosis de 0,29 (208). Además, en el paciente pediátrico con patología global oncohematológica se describen resultados parecidos al paciente con ECF, así un estudio prospectivo durante 30 meses (desde enero del 2000 hasta mayo de 2020) realizó el seguimiento en 418 catéteres, detectando una tasa de complicaciones por 1000 días de dispositivo de 0,86 para infecciones, de 0,78 para malfuncionamiento, de 0,45 para complicaciones mecánicas y 0,08 para trombosis (209). Por tanto, en los pacientes con ECF, los catéteres con un instrumento valioso en el manejo de la enfermedad, sobre todo en aquellos con una evolución más grave y tórpida, sin observarse mayor tasa de complicaciones que en otros estudios con pacientes pediátricos oncohematológicos.

6.4. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Hasta que se completen los ensayos clínicos en terapia génica, el TPH es la única opción curativa en la Drepanocitosis, evitando el daño orgánico producido por los hematíes falciformes tras conseguir una eritropoyesis derivada de un donante sano. Incluso con la posibilidad de curación, persisten barreras como el riesgo de muerte, de EICR crónica y el limitado número de pacientes que disponen de donante HLA idéntico (10-20%). Aunque se objetiva el reciente aumento de pacientes con ECF trasplantados de donante alternativo, principalmente haploidéntico, todavía no existe un acondicionamiento estándar y por tanto sigue estando reservado a pacientes muy sintomáticos y preferiblemente bajo ensayo clínico (92). El TPH de hermano HLA idéntico es todavía la opción más segura y es el único tipo de TPH realizado en los pacientes de la cohorte de ECF de la CM.

De los 157 pacientes con fenotipo grave, 23 disponen de hermano HLA idéntico en el momento de cierre del estudio (14,6%) y se ha realizado Alo-TPH en 15 de ellos (9,5%), estando los otros 8 pacientes programados para hacer en los siguientes meses.

Si bien el TPH estaba inicialmente reservado a pacientes con manifestación clínicas de gravedad, cada vez más expertos recomiendan trasplantar a edades tempranas, incluso en pacientes asintomáticos, puesto que la morbilidad es menor que en el paciente de mayor edad, con daño orgánico por la enfermedad (210,211). Así quedó reflejado en la serie belga de TPH publicada por Vermylen *et al.* y en la publicación internacional de los 1000 primeros TPH de hermano HLA idéntico en ECF, donde por cada año de edad se aumenta un 9% el riesgo de fallo de tratamiento (bien por fallecimiento, bien por fallo de injerto) (81,89,212). En la cohorte de Madrid, los primeros pacientes que fueron trasplantados con el acondicionamiento clásico busulfán-ciclofosfamida-alentuzumab tenían indicación de Alo-TPH debido a criterios clínicos de gravedad. Posteriormente, a partir de 2015, en 2 pacientes ambos de 2 años de edad (ID 136 e ID 162) se ha realizado Alo-TPH sin previa sintomatología relacionada con la ECF tras la correcta información a la familia de riesgos y beneficios. En nuestra experiencia, las familias que disponen de donante HLA idéntico para el hijo enfermo asumen el riesgo de muerte o fallo de injerto tras una extensa información. Algunas de ellas han rechazado dicha opción inicialmente, pero lo han solicitado posteriormente, tras ver manifestaciones graves de la ECF en sus hijos. Una familia ha conseguido un embarazo por fecundación in vitro con selección de embrión HLA idéntico no enfermo y otras familias están en proceso para dicho procedimiento.

En relación al TPH de hermano HLA idéntico, los resultados obtenidos en los pacientes de la cohorte madrileña (SG del 93,8% y SLE 87,5%) son similares a los publicados en estudios internacionales (Tabla 50). Se obtiene mejores resultados en los TPH realizados a partir del año

2015, coincidiendo con el cambio a un acondicionamiento mieloablativo pero de toxicidad reducida con treosulfán, tiotepa, fludarabina, ATG de conejo y a la mayor experiencia del centro con dicho procedimiento en esta patología (SG del 87,5% frente a 100% y SLE 75% frente a 100% respectivamente).

En Francia se han publicado recientemente los resultados de los 234 pacientes menores de 30 años, trasplantados de hermano HLA idéntico entre 1988 y 2012 con acondicionamiento mieloablativo (busulfán, ciclofosfamida, ATG a dosis variables: 20 mg/Kg o dosis menores 5-15 mg/Kg) (213) (Tabla 50). La mayoría de los pacientes eran menores de 15 años, aunque 32 de ellos eran de mayor edad. Considerando la muerte y el fallo de injerto primario o secundario, la supervivencia libre de eventos fue de 93,9%, aumentando tras el año 2000 a 97,8%, sin observarse diferencia significativa en relación con su edad. Sin embargo, en total 24 de los pacientes desarrollaron EICR crónico, 6 de ellos extenso, siendo factores de riesgo la edad (7,6% en menores de 15 años frente a 29,7% en mayores; $p=0,002$) y la dosis de ATG (5,4% con dosis de 20 mg/Kg frente a 25% y 27% en pacientes sin ATG o con dosis entre 5 y 15 respectivamente; $p=0,001$). Presentaron quimerismo mixto (definido como mielopoyesis del receptor entre 5-95%) el 44% de los pacientes, sin diferencias en relación con la dosis de ATG, si bien desde que se inició su uso, no se produjeron más fallos de injerto. Todos los pacientes trasplantados en la CM reciben medicación antilinfocitaria, bien alemtuzumab en los 11 pacientes trasplantados previo a 2015 (anticuerpo monoclonal recombinante humanizado frente a CD52 expresado en la superficie de los linfocitos B y T), bien Timoglobulina® (inmunoglobulina policlonal antitimocítica) posteriormente. No se han producido fallos primarios de injerto en ninguno de los pacientes de la cohorte madrileña, pero uno de ellos sufrió reconstitución autóloga y otro paciente mantiene quimerismo mixto estable (7% del receptor) tras 3,4 años de seguimiento pos-TPH, libre de medicación inmunosupresora.

Estos resultados de supervivencia global (93,8%) y libre de eventos (87,5%) en la CM respaldan el papel del TPH en la ECF teniendo en cuenta que la propia ECF implica de por sí un riesgo de mortalidad que aumenta en el adulto joven (156). El TPH aporta la posibilidad de cura y el beneficio de una mejor calidad de vida sin las complicaciones crónicas relacionadas con la enfermedad (101).

En este estudio, no se ha recogido el estudio hormonal pos-TPH y el tiempo de seguimiento de los pacientes trasplantados en la CM es de 3,7 años de mediana y por tanto no es suficiente para valorar la repercusión del TPH en el desarrollo puberal y la fertilidad, siendo preciso continuar con un largo seguimiento estos pacientes.

Tabla 50. TPH de hermano HLA idéntico en los estudios internacionales y en la cohorte de la CM. HSA: hemorragia subaracnoidea. DS: desviación estándar.

	Cohorte Madrileña	Francia (213)	1000 TPH internacionales (89)
Nº de pacientes	15	234 <16 años: 202	1000 Pediátricos N= 846
Nº de TPH	16	-	-
Supervivencia Global	2011-2018: 93,8% Después de 2015: 100%	97%	92,9 % En <16 años: 95%
Supervivencia libre de evento (muerte o fallo de injerto)	2011-2018: 87,5% Después de 2015: 100%	Antes del 2000: 93,9% Después del 2000: 97,3% (IC: 95,5-100%)	91,4% En <16 años: 93% Aumento significativo de la SLE a partir de 2006
Tiempo de seguimiento	3,7 años de mediana (p25: 1,7 – p75: 5,3)	7,9 años de media	4,6 años de media (rango IC: 0,25-27)
Nº de fallecidos	1 (6,6%)	7 (3%)	70 (7%)
Causas fallecimiento	EICR (N=1)	EICR (N=4) Infección (N=2) Hemorragia en SNC (N=1)	Infección (N=14) EICR (N=9) Toxicidad (N=9) Hemorragia (N=3)
Prendimiento neutrófilos	20,5 días de mediana (p25: 18; p75: 22,7)	20,7 días de media +/- 57 DS	19 días de mediana
Prendimiento plaquetas	27 días de mediana (p25: 20,5; p75: 30,2)	26,5 días de media +/- 12,2 DS	25 días de mediana
EICR agudo grado ≥II	2 (12,5%): EICR grado II cutáneo EICR grado IV	20,1 %	14,8%
EICR crónico	0%	10,5%	14,3%
Fallo de injerto o reconstitución autóloga.	1 (6,25%)	3,1%	5,1%
Quimerismo mixto	1 (6,25%)	44%	29%
Complicación neurológica	4 (25%): N=2 HSA leve N=2 Sd PRES N=1 Intoxicación fenitoína	6,8 % (crisis/Sd PRES).	--
Reactivación CMV	9 (56,3%)	23,9%	--

7. Limitaciones, fortalezas y directrices futuras

La mayor fortaleza de este estudio es el seguimiento prospectivo desde época neonatal de todos los pacientes, así como la alta sensibilidad y especificidad del programa de cribado neonatal de Drepanocitosis de la CM. Esto se consigue gracias a la centralización del diagnóstico y del seguimiento en la Unidad Clínica de Referencia.

Una de las limitaciones del estudio es el elevado porcentaje de pacientes con pérdida de seguimiento en probable relación con las características de la población, sin domicilio fijo en la CM y por tanto que regresa con frecuencia al país de origen o se traslada fuera de España.

Para mejorar la calidad del programa de cribado y del seguimiento posterior de pacientes, se podría:

- Incluir el resultado del cribado neonatal en la plataforma Horus para profesionales sanitarios de la CM, de forma que quede recogido en la historia clínica electrónica del paciente.
- Recoger las fechas de administración de vacunas frente a gérmenes encapsulados.
- Analizar la adherencia a tratamientos como la penicilina y la hidroxiurea, ya que gracias al reciente Módulo Único de Prescripción Electrónica, se puede confirmar la recogida de medicación por parte de los pacientes en las farmacias.

En otros estudios de cohorte con pacientes afectos de ECF, se ha detectado un aumento de mortalidad en el adulto joven y, por tanto, cobra especial importancia continuar con el seguimiento de los pacientes de la cohorte madrileña. Así mismo, se podría completar el análisis de las complicaciones crónicas relacionadas con esta enfermedad como son la nefropatía, la neumopatía y la hipertensión pulmonar, entre otras.

Estudiar la fertilidad en los pacientes con ECF es otra de las preocupaciones que surgen con la mayor supervivencia de los pacientes y su paso de la edad pediátrica a la edad adulta.

A partir de 2011 tras la publicación del ensayo BABY-HUG, el número de pacientes en la cohorte madrileña que inició tratamiento con HU se incrementó. A fecha de fin de estudio, la mediana de tratamiento con dicho fármaco en la cohorte es de 2,2 años (0,8-4,1); por consiguiente, prolongar el seguimiento de los pacientes permitirá observar cambios en la tasa acumulada de eventos.

Además, el impacto a largo plazo del TPH en los pacientes no se ha recogido en el presente estudio, siendo relevante estudiar tanto la calidad de vida como la posible aparición de toxicidades tardías.

Al igual que el REHem ha surgido como herramienta para mejorar la comunicación entre los clínicos y de esta forma optimizar el seguimiento de los pacientes con ECF dentro de España, una propuesta a nivel internacional como el *Pasaporte de Enfermedad Falciforme* sería óptima.

VII – CONCLUSIONES

1. El programa de cribado neonatal de Enfermedad de Células Falciformes en la Comunidad de Madrid presenta una alta especificidad (99,9%) y valor predictivo positivo (99,5%), cumpliendo además con los criterios de calidad.
2. En los 15 años de estudio (2003-2018), la prevalencia neonatal de Enfermedad de Células Falciformes en la Comunidad de Madrid es de 0,18 por cada 1000 recién nacidos (1/5552) similar a otras áreas metropolitanas como Bocas del Ródano, pero por detrás de capitales europeas como Bruselas y Londres.
3. La cohorte neonatal de Drepanocitosis de la Comunidad de Madrid está compuesta por 187 pacientes, el 84% de ellos con fenotipo grave (HbSS/Hb β^0). El origen mayoritario de los padres es África subsahariana (73%) y Latinoamérica (23%).
4. Los resultados de supervivencia son similares a los observados en otros países desarrollados de nuestro entorno. En todos los casos se supera el 90%, consiguiendo la cohorte madrileña una supervivencia relacionada con la enfermedad del 96,8% a los 15 años.
5. Los eventos más frecuentes son las crisis vasooclusivas, el síndrome torácico agudo y las complicaciones infecciosas. Aún en la era posterior a la profilaxis con penicilina y las vacunas conjugadas, persiste elevada morbimortalidad por la enfermedad neumocócica invasora.
6. Pese al aumento en la supervivencia de los niños con ECF en los países desarrollados, persiste elevada morbilidad, siendo los ictus los que implican mayores complicaciones y secuelas. La tasa de primer ACV en los pacientes con fenotipo grave es de 0,54/100 personas-año.
7. El programa de prevención primaria del ictus mediante ecografía doppler transcraneal arroja datos de calidad que sitúa este estudio entre la cohorte de Londres y la de Paris. Se ha objetivado una mejoría en los 15 años de estudio disminuyendo la edad mediana en el momento del primer estudio.
8. Pese al régimen transfusional se puede producir recurrencia de ictus, siendo por ello necesario considerar el trasplante de médula ósea como opción terapéutica.

9. El 57% de los pacientes con fenotipo grave recibe tratamiento modificador del curso de la enfermedad, mayor a otras cohortes.
10. Se han realizado un total de 16 trasplantes de progenitores hematopoyéticos de hermano HLA idéntico en 15 pacientes, con buenos resultados (supervivencia global 93,8%, supervivencia libre de evento 87,5%), que mejoran a partir de 2015 (ambas supervivencias del 100%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Piel FB. The Present and Future Global Burden of the Inherited Disorders of Hemoglobin. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Apr;30(2):327–41.
2. Weatherall DJ, Hay SI. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates : a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet.* 2013;381(9861):142–51.
3. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Publ Gr.* 2018;4:1–22.
4. Ware RE, Montalembert M De, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet.* 2017;6736(17):1–13.
5. Chaturvedi S, Debaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. 2016;91(1):5–14.
6. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376(9757):2018–31.
7. Naik RP, Haywood C. Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015(1):160–7.
8. Negre O, Eggimann AV, Beuzard Y, Ribeil JA, Bourget P, Borwornpinyo S, et al. Gene Therapy of the β -Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the β a(T87Q)-Globin Gene. *Hum Gene Ther.* 2016;27(2):148–65.
9. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):1561–73.
10. Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, Ngo D, Baldwin CT, Sebastiani P, et al. Review article Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood.* 2011;118(1):19–27.
11. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Williams TN, et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat Commun.* 2010 Nov;1(8):104.
12. Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *Lancet Glob Heal.* 2014 Feb;2(2):e80–9.
13. Cela E, Beléndez C, Galarón P. Interpretación de la electroforesis de hemoglobina. *An Pediatr Contin.* 2009;7(3):152–5.
14. Cela E, Ruiz A, Cervera A. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica

- (SEHOP). Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica Ediciones CeGe. 2019. ISBN 978-84-944935-5-3. <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Guía-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>
15. Centers for Disease Control and Prevention. Hemoglobinopathies: Current Practices for Screening, Confirmation and Follow-up. Assoc Public Heal Lab. 2015;(December). https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/nbs_hemoglobinopathy-testing_122015.pdf
 16. 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(4):262-71.
 17. Cela E, Cervera A, Díaz de Heredia C, Rives S, Salinas JA, Sevilla J, Vecilla C. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Guía de práctica clínica sobre Enfermedad de Células Falciformes Pediátrica. 2010. ISBN 978-84-694-4619-5. http://www.elgipi.es/b/Guia_falciforme_ped_SEHOP_2010.pdf
 18. World Health Organization. Fifty-ninth world health assembly sickle-cell anaemia. Report by the Secretariat. 2006;(April). http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/wha59/a59_9-en.pdf
 19. Wailoo K. Sickle Cell Disease - A History of Progress and Peril. *N Engl J Med.* 2017 Mar 2;376(9):805-807.
 20. Scott RB. Health care priority and sickle cell anemia. *JAMA.* 1970 Oct 26;214(4):731-4.
 21. Rogers DW, Clarke JM, Cupidore L, Ramlal AM, Sparke BR, Serjeant GR. Early deaths in Jamaican children with sickle cell disease. *Br Med J.* 1978;1(6126):1515-6.
 22. Leikin S, Gallagher D, Kinney T, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease: Cooperative study of Sickle Cell Disease. *Paediatrics.* 1989(84): 500.
 23. Seeler RA. Deaths in children with sickle cell anemia. A clinical analysis of 19 fatal instances in Chicago. *Clinical Pediatrics.* 1972 (11):634-7.
 24. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics.* 1988 Jun;81(6):749-55.
 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 Dec 16;311(7020):1600-2.
 26. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, Arbogast PG, Mitchel EF, Wang WC, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2007;44(11):1428-33.

27. Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: The sick(led) spleen. *Br J Haematol*. 2014;166(2):165–76.
28. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with Oral Penicillin in Children with Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1986 Jun 19;314(25):1593–9.
29. Goldblatt D, Johnson M, Evans J. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in sickle cell disease. 1996;159–61.
30. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly report Recomm reports*. 1997 Apr 4;46(RR-8):1–24.
31. Adamkiewicz TV, Silk BJ, Howgate J, Baughman W, Strayhorn G, Sullivan K, Farley MM. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease in the first decade of life. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):562–9.
32. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert S V, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1317–22.
33. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* . 1991 Jul 4;325(1):11–6.
34. Rutgeerts P, Robert L, Helmut M, Cornelis L, Gunnar O, Derek J, et al. *N Engl J Med*. 1994;331(13):842–5.
35. Powars R, Anemia C, Chan S. Is There a Threshold Level Morbidity. *Blood*. 1984;63(4):921–6.
36. Steinberg M, McCarthy W, Castro O, Ballas S, Armstrong F, Smith W, et al. The Risks and Benefits of Long-term Use of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia: A 17.5 Year Follow-Up. *Am J Hematol*. 2011;85(6):403–8.
37. Hillery CA, Du MC, Wang WC, Scott JP. Hydroxyurea therapy decreases the in vitro adhesion of sickle erythrocytes to thrombospondin and laminin. *Br J Haematol*. 2000;109(2):322–7.
38. Orringer EP, Blythe DS, Johnson a E, Phillips G, Dover GJ, Parker JC. Effects of hydroxyurea on hemoglobin F and water content in the red blood cells of dogs and of patients with sickle cell anemia. *Blood*. 1991;78(1):212–6.
39. Halsey C, Roberts IAG. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2003;120(2):177–86.
40. Platt OS, Orkin SH, Dover G, Beardsley GP, Miller B, Nathan DG. Hydroxyurea increases

- fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. *Trans Assoc Am Physicians*. 1984;97:268–74.
41. Rodgers GP, Dover GJ, Noguchi CT, Schechter AN, Nienhuis AW. Hematologic Responses of Patients with Sickle Cell Disease to Treatment with Hydroxyurea. *N Engl J Med*. 1990 Apr 12;322(15):1037–45.
 42. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *Jama*. 2003;289(13):1645–51.
 43. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood*. 2010 Mar 25;115(12):2354–63.
 44. Brooks RC, Hasley PB, Jasti H, Macpherson D. Update in general internal medicine: Evidence published in 2011. *Ann Intern Med*. 2012;156(9):649–54.
 45. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Caterina P, et al. A multicenter randomised controlled trial of hydroxyurea (hydroxycarbamide) in very young children with sickle cell anaemia. *Lancet*. 2011;377(9778):1663–72.
 46. Lopes de Castro Lobo C, Pinto JFC, Nascimento EM, Moura PG, Cardoso GP, Hankins JS. The effect of hydroxycarbamide therapy on survival of children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013;161(6):852–60.
 47. Ohene-frempong BK, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors. *Blood*. 1998;91:288–94.
 48. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):501–12.
 49. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang D-L, McKie K, et al. The Use of Transcranial Ultrasonography to Predict Stroke in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 1992 Feb 27;326(9):605–10.
 50. Adams RJ, McKie VC, Carl EM, Nichols FT, Perry R, Brock K, et al. Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Ann Neurol*. 1997;42(5):699–704.
 51. Sarnaik S, Soorya D, Kim J, Ravindranath Y, Lusher J. Periodic transfusions for sickle cell anemia and CNS infarction. *Am J Dis Child*. 1979 Dec;133(12):1254–7.
 52. Lusher JM, Haghghat H, Khalifa AS. A prophylactic transfusion program for children with sickle cell anemia complicated by CNS infarction. *Am J Hematol*. 1976;1(2):265–73.

53. Pegelow CH, Adams RJ, McKie V, Abboud M, Berman B, Miller ST, et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr.* 1995;126(6):896–9.
54. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a First Stroke by Transfusions in Children with Sickle Cell Anemia and Abnormal Results on Transcranial Doppler Ultrasonography. *N Engl J Med.* 1998 Jul 2;339(1):5–11.
55. Brousse V, Kossorotoff M, de Montalembert M. How I manage cerebral vasculopathy in children with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2015;170(5):615–25.
56. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2769–78.
57. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia - TCD with Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): A multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387(10019):661–70.
58. Powars D, Wilson B, Imbus C, Pegelow C, Allen J. The Natural History of Stroke in Sickle Cell Disease. *Am J Med.* 1978 Sept;65(3):467-71.
59. Ware RE, Helms RW. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH). *Blood.* 2012;119(17):3925–32.
60. Scothorn DJ, Price C, Schwartz D, Terrill C, Buchanan GR, Shurney W, et al. Risk of recurrent stroke in children with sickle cell disease receiving blood transfusion therapy for at least five years after initial stroke. *J Pediatr.* 2002;140(3):348–54.
61. Dobson SR, Holden KR, Nietert PJ, Cure JK, Laver JH, Disco D, et al. Moyamoya syndrome in childhood sickle cell disease: A predictive factor for recurrent cerebrovascular events. *Blood.* 2002;99(9):3144–50.
62. Bernaudin F, Verlhac S, Fréard F, Roudot-Thoraval F, Benkerrou M, Thuret I. Multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation. *J Child Neurol.* 2000;15:333–343.
63. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, Noetzel MJ, White DA, Sarnaik SA, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 2014;371(8):699–710.
64. Pegelow CH, Macklin E a, Moser FG, Wang WC, Bello J a, Miller ST, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood.* 2002;99:3014–8.
65. Schatz J, Brown RT, Pascual JM, Hsu L, DeBaun MR. Poor school and cognitive

- functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology*. 2001;56(8):1109–11.
66. Rees DC, Robinson S, Howard J. How I manage red cell transfusions in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2018;180(4):607–17.
67. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II : indications for transfusion. *Br J Haematol*. 2017 Jan;176(2):192–209.
68. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease . Part I : principles and laboratory aspects. *Br J Haematol*. 2017 Jan;176(2):179-91.
69. Willits I, Cole H, Jones R, Carter K, Arber M, Jenks M, et al. Spectra Optia for automated red blood cell exchange in patients with sickle cell disease: a NICE medical technology guidance. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017 Aug;15(4):455-468.
70. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moohr J, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood*. 1990 Oct 1;76(7):1431–7.
71. Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: Pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood*. 2012;120(3):528–37.
72. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I Treat How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions Prevention of DHTR. 2019;131(25):2773–82.
73. Fasano RM, Booth GS, Miles M, Du L, Koy- T, Meier ER, et al. Red blood cell alloimmunization is influenced by recipient inflammatory state at time of transfusion in patients with sickle cell disease. 2015; Sept:291–300.
74. Barbolla L, Contreras E, Pujol MDM. Pruebas pretransfusionales: compatibilidad en transfusión. In: Barbolla L, Contreras E, Pujol MDM editot. *Manual práctico de medicina transfusional*. Acción Médica DL; 2002. p. 71–83.
75. Coates TD, Wood JC. How we manage iron overload in sickle cell patients. *Br J Haematol*. 2017;177(5):703–16.
76. Chou ST, Fasano RM. Management of Patients with Sickle Cell Disease Using Transfusion Therapy: Guidelines and Complications. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(3):591–608.
77. Locatelli F, Pagliara D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Aug;59(2):372–6.

78. Johnson FL, Look AT, Gockerman J, Ruggiero MR, Dalla-Pozza L, Billings FT. Bone-marrow transplantation in a patient with sickle-cell anemia. *N Engl J Med*. 1984;311(12):780–3.
79. Walters MC, Storb R, Patience M, Leisenring W, Taylor T, Sanders JE, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. *Blood*. 2000;95(6):1918-24.
80. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1996 Aug 8;335(6):369–76.
81. Vermynen C, Cornu G, Ferster A, Brichard B, Ninane J, Ferrant A, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(1):1–6.
82. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood*. 2007;110(7):2749–56.
83. Gallardo D, Ferra C, Berlanga JJ, Banda ED, Ponce C, Salar A, et al. Neurologic complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 1996;18(6):1135–9.
84. Wu CJ, Gladwin M, Tisdale J, Hsieh M, Law T, Biernacki M, et al. Mixed haematopoietic chimerism for sickle cell disease prevents intravascular haemolysis. *Br J Haematol*. 2007;139(3):504–7.
85. Walters MC, Patientce M, Leisenring W, Rogers ZR, Aquino VM, Buchanan GR, et al. Stable Mixed Hematopoietic Chimerism After Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7:665–73.
86. Dedeken L, Lê PQ, Azzi N, Brachet C, Heijmans C, Huybrechts S, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease in childhood: A single centre experience of 50 patients. *Br J Haematol*. 2014;165(3):402–8.
87. Bernardo ME, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, Zecca M, Bertaina A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major : results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood*. 2012;120(2):473–6.
88. Strocchio L, Zecca M, Comoli P, Mina T, Giorgiani G, Giraldi E, et al. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015;169(5):726–36.
89. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, et al. Sickle cell disease: An international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017;129(11):1548–56.

90. Shenoy S, Eapen M, Panepinto JA, Logan BR, Wu J, Abraham A, et al. A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood*. 2017;128(21):2561–7.
91. Kamani NR, Walters MC, Carter S, Aquino V, Brochstein JA, Chaudhury S, et al. Unrelated donor cord blood transplantation for children with severe sickle cell disease: results of one cohort from the phase II study from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(8):1265–72.
92. Bernaudin F. Why , Who , When , and How ? Rationale for Considering Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Sickle Cell Disease. *J Clin Med*. 2019 Sept 22;8(10):1523
93. Foell J, Schulte JH, Pfirstinger B, Troeger A, Wolff D, Edinger M, et al. Haploidentical CD3 or α/β T-cell depleted HSCT in advanced stage sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Nov 54;11:1859-57.
94. Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Lanzkron SM, Gamper CJ, Jones RJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood*. 2012;120(22):4285–91.
95. De la Fuente J, Dhedin N, Koyama T, Bernaudin F, Kuentz M, Karnik L, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Plus Thiotepa Improves Donor Engraftment in Patients with Sickle Cell Anemia: Results of an International Learning Collaborative. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(6):1197–209.
96. Bodas P, Rotz S. Cerebral vascular abnormalities in pediatric patients with sickle cell disease after hematopoietic cell transplant. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(3):190–3.
97. Brachet C, Heinrichs C, Tenoutasse S, Devalck C, Azzi N, Ferster A. Children with sickle cell disease: growth and gonadal function after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Off J Am Soc Pediatr Hematol*. 2007;29(7):445–50.
98. Walters MC, Hardy K, Edwards S, Adamkiewicz T, Barkovich J, Bernaudin F, et al. Pulmonary, Gonadal, and Central Nervous System Status after Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(2):263-72.
99. Roux C, Amiot C, Agnani G, Aubard Y, Rohrlich PS, Piver P. Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2413.e15-2413.e19.
100. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsépélidís S, Brachet C, et al. Live birth after

- autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod.* 2015;30(9):2107–9.
101. Bhatia M, Kolva E, Cimini L, Jin Z, Satwani P, Savone M, et al. Health-related quality of life after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(4):666–72.
 102. Mansilla-Soto J, Rivière I, Sadelain M. Genetic strategies for the treatment of sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2011;154(6):715–27.
 103. Ribeil J-A, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(9):848–55.
 104. Gill FM, Sleeper L a, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood.* 1995 Jul 15;86(2):776–83.
 105. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Cell.* 2004;103(11):4023–7.
 106. Quinn CT, Rogers ZR, Mccavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood J.* 2010;115(17):3447–52.
 107. 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 Jul;92(7):905–12.
 108. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Chevret S, Hau I, Coic L, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood.* 2011;117(4):1130–40.
 109. Sociedad Española De Hematología Pediátrica (SEHP). Protocolo de Anemia de Células Falciformes o Drepanocitosis DREP-2002-SEHP. 2002. <http://www.sehop.org/>
 110. Cela E, Bellón JM, de la Cruz M, Beléndez C, Berruero R, Ruiz A, et al. National registry of hemoglobinopathies in Spain (REPHem). *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(7):1–8.
 111. Bardón Cancho EJ, García-Morín M, Beléndez C, Velasco P, Benéitez D, Ruiz-Llobet A, et al. Actualización del registro español de hemoglobinopatías de niños y adultos. *Med Clin.* 2020 Feb;115(3):95-103.
 112. Wilson JMG JG. Principles and Practice of Screening for Disease. WHO Public Paper 34. Geneva World Heal Bibliogr Organ. 1968;168.
 113. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: A review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ.* 2008;86(4):317–9.
 114. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de cribado neonatal del SNS,

- dependiente de la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Informe de evaluación del programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud. 2017.
- https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/InformeDeEvaluacionSICN_2017.pdf
115. Martínez PA, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Gulbis B, Del M, Mañú M, et al. Haemoglobinopathies in Europe : health & migration policy perspectives. 2014;9(1):1-7.
 116. 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 Jan;112(1):32–5.
 117. Bardakjian J, Benkerrou M, Bernaudin F, Briard ML, Ducrocq R, Lambilliotte A, et al. Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France métropolitaine. *Arch Pédiatr*. 2000; 7: 1261-3.
 118. Gulbis B, Ferster A, Cotton F, Lebouchard M, Cochaux P, Vertongen F. Neonatal haemoglobinopathy screening: review of a 10-year programme in Brussels. *J Med Screen*. 2006 Jun 24;13(2):76–8.
 119. Queiro Verdes T, López-García M. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Cribado neonatal de la anemia falciforme. Informes de Evaluación de Tecnologías. Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. 2013. <https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avalia-t201202anemia-falciformeDef.pdf>
 120. Telfer P, Lobitz S, Allaf B, Cela E, Backman C, Badens C, et al. Newborn screening for sickle cell disease in Europe : recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol*. 2018 Nov;183(4):648-660.
 121. Henthorn JS, Almeida AM, Davies SC. Neonatal screening for sickle cell disorders. *Brit Journ Haem*. 2004; 124(3):259–63.
 122. National Health Services. Handbook for newborn laboratories. NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme. 2017;(April):1–56. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/656094/Antenatal_Laboratory_Handbook.pdf
 123. Dulín Iñíguez E, Cantalejo López MA, Cela de Julián ME, Galarón Garcí P. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. *An Pediatría*. 2003;58(2):146–55.
 124. Espada M, Dulín E. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular Comité Científico. Comisión de Errores Metabólicos. 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(2):81–8.
125. 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(4):262–71.
126. Cela E, Dulín E, Guerrero M, Arranz M, Galarón P, Beléndez C, Bellón JM, García Arias M CA. Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid. 2007;66(4):382–6.
127. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Informe De Evaluación Del Programa De Cribado Neonatal Del Sistema Nacional De Salud Año 2016 [Internet]. 2017. https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/InformeDeEvaluacionSICN_2016.pdf
128. Fonseca-Mourelle A, Prieto- García B, González-Muñiz S. Consejería de Sanidad, Gobierno del Principado de Asturias. Programa de Cribado Neonatal del Principado de Asturias. Anemia falciforme. Proceso de cribado. Proceso de diagnóstico de confirmación y atención inmediata. Indicadores de evaluación. Programa de detección precoz de enfermedades endocrinometabólicas y hematológicas. 2018. https://www.astursalud.es/documents/31867/252404/Protocolo+de+Cribado+de+Anemia+Falciforme_2018.pdf/23c13c79-3599-b1cd-a77c-268c38f1978b
129. Martínez Gil V, Eguiraun Sande A. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad, Gobierno de Cantabria. Programa de cribado neonatal de enfermedades Endocrino-metabólicas. 2013;326-327.:29–31. <https://www.saludcantabria.es>.
130. Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas. Gobierno Vasco. Protocolo De Cribado Neonatal De La Enfermedad De Células Falciformes. 2011;1–10. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/salud_infancia_talon/es_def/adjuntos/protocolo_cribado_neonatal.pdf
131. Aguado C, Barona C, Carpio M, Fullana A, Mas R, Montolio B, et al. Programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas en la Comunidad Valenciana. Edita: Generalitat Valenciana; 2011. 1ª ed. ISBN: 978-84-482-5689-0 <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.4285-2011.pdf>
132. Streetly A, Sisodia R, Dick M, Latinovic R, Hounsell K, Dormandy E. Evaluation of newborn sickle cell screening programme in England: 2010-2016. *Arch Dis Child*. 2018

- Jul;103(7):648-653.
133. 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 Jul;63(7):626-9.
 134. Public Health England. National Health Service. Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme. Data report 2016 to 2017: trends and performance analysis About Public Health England. 2017. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/713120/SCT_data_report_2016_to_2017.pdf
 135. 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 Jan 1;62(1):31-3.
 136. 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 Jun;63(6):548-51.
 137. Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfants. Le dépistage de la drépanocytose en 2016. 2016. www.afdphe.org/ewb_pages/a/administration-1347.php
 138. Gulbis B, Tshilolo L, Cotton F, Lin C, Vertongen F. Newborn screening for haemoglobinopathies: The Brussels experience. *J Med Screen*. 1999;6(1):11-5.
 139. Jr BLT, Lloyd-puryear MA, Eckman JR, Mann MY. Newborn screening for sickle cell diseases in the United States : A review of data spanning 2 decades. *Semin Perinatol* 2015;39(3):238-51.
 140. Galactéros F, Bardakdjian-Michau J, Dhondt J., Farriaux J., Paux E, Ducrocq D, et al. Détection néonatale de la drépanocytose en France métropolitaine. *Arch Pédiatrie* 1996;3(10):1026-31.
 141. Arias MBG, López MAC, Julián MEC De. Enfermedad de células falciformes : registro de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64(1):78-84.
 142. Upadhye DS, Jain DL, Trivedi YL, Nadkarni AH, Ghosh K, Colah RB. Neonatal screening and the clinical outcome in children with Sickle cell disease in central India. *PLoS One*. 2016;11(1):1-10.
 143. Public Health England. National Health Service. Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme Standards Implementation date 1 April 2017. 2017;(April):1-22. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/783093/WITHDRAWN_SCT_programme_standards_2017.pdf
 144. Yazer MH, Lozano M, Crighton G, Greenway A, Comande M, Savoia H, et al. Transfusion

- service management of sickle-cell disease patients. *Vox Sang*. 2016;110(3):288–94.
145. Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población: Nacimientos www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=6506
146. Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. Indicadores de Nacimientos www.madrid.org/iestadis/fijas/otros/estructu_indemt.htm
147. Akl PS, Kutlar F, Patel N, Salisbury CL, Lane P YA. Compound heterozygosity for hemoglobin S [beta6(A3)Glu6Val] and hemoglobin Korle-Bu [beta73(E17)Asp73Asn]. *Lab Hematol*. 2009;15(3):20–4.
148. Connor P. Sub-Saharan migration to the United States also growing. *Pew Res Cent Glob attitudes trends* Pew Res Center, Washington, DC. <http://www.pewglobal.org/2018/03/22/%0Aat-least-a-million-sub-saharan-africans-movedto-%0Aeurope-since-2010/>
149. Gulbis B, Phu-quoc L, Ketelslegers O, Dresse M, Adam A, Boemer F, et al. Neonatal Screening for Sickle Cell Disease in Belgium for More than 20 Years : An Experience for Comprehensive Care Improvement. *Int J Neonatal Screen*. 2018;4(37):1–8.
150. González Santiago P, Ruiz-Alvarez M, Arribas Gómez I, Vecilla Rivelles MC, Aracil Santos FJ. Selective neonatal screening for sickle cell disease. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Apr;68(4):407–8.
151. García-Morín M, Bardón-Cancho EJ, Beléndez C, Zamarro R, Béliz-Mendiola C, González-Rivera M, Et al. Fifteen years of newborn sickle cell disease screening in Madrid, Spain: an emerging disease in a European country. *Ann Hematol*. 2020 Jul;99(7):1465-1474.
152. Castilla-Rodríguez I, Cela E, Vallejo-Torres L, Valcárcel-Nazco C, Dulín E, Espada M, et al. Cost-effectiveness analysis of newborn screening for sickle-cell disease in Spain. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2016;4(6):567–75.
153. Inusa BPD, Colombatti R. European migration crises: The role of national hemoglobinopathy registries in improving patient access to care. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7):7–8.
154. Ministerio de Sanidad. Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud 2020. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/ListaCSUR.pdf>
155. Latasa Zamalloa P, Sanz Moreno JC, Ordoñas Gavín M, Barranco Ordoñez MD, Insúa Marisquerena E, Gil de Miguel Á, et al. Evolución de la enfermedad neumocócica invasora y sus serotipos en la Comunidad de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(10):612–20.

156. Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999-2009). *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Sep;60(9):1482–6.
157. Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. Informe de población extranjera empadronada en la Comunidad de Madrid, enero 2018. 2018. https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/informe_de_poblacion_enero_2018_definitivo.pdf
158. Instituto Nacional de Estadística. Saldo migratorio con el extranjero por provincia, año, sexo, grupo de edad y nacionalidad (España/extranjero). 2020. <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=24328>
159. De la Cámara R. Chapter 29. Vaccination. In: Enric Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. Editor. In *The EBMT Handbook*. Springer Open. 2018. p. 207–20. ISBN 978-3-030-02277-8
160. Nickel RS, Seashore E, Lane PA, Alazraki AL, Horan JT, Bhatia M, et al. Improved Splenic Function After Hematopoietic Stem Cell Transplant for Sickle Cell Disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 May;63(5):908–13.
161. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2005 May;129(4):482–90.
162. Anand AJ, Glatt AE. Salmonella osteomyelitis and arthritis in sickle cell disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;24(3):211–21.
163. Sobota A, Sabharwal V, Fonebi G, Steinberg M. How we prevent and manage infection in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015;170(6):757–67.
164. Berger E, Saunders N, Wang L, Friedman JN. Sickle cell disease in children: differentiating osteomyelitis from vaso-occlusive crisis. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2009 Mar 2;163(3):251–5.
165. William RR, Hussein SS, Jeans WD, Wali YA, Lamki ZA. A prospective study of soft-tissue ultrasonography in sickle cell disease patients with suspected osteomyelitis. *Clin Radiol*. 2000;55(4):307–10.
166. Inusa BPD, Oyewo A, Brokke F, Santhikumaran G, Jogeessvaran KH. Dilemma in Differentiating between Acute Osteomyelitis and Bone Infarction in Children with Sickle Cell Disease: The Role of Ultrasound. *PLoS One*. 2013;8(6):2–8.
167. Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais P, Bégué P, Belloy M, Benkerrou M, et al. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. French Study Group on Sickle Cell Disease. *Eur J Haematol*. 2000 Sep;65(3):155-64.
168. Chambers JB, Forsythe DA, Bertrand SL, Iwinski HJ, Steflik DE. Retrospective review of osteoarticular infections in a pediatric sickle cell age group. *J Pediatr Orthop*.

- 2000;20(5):682–5.
169. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, et al. Documento de Consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre etiopatogenia y diagnóstico de la osteomielitis aguda y artritis séptica no complicadas [SEIP-SERPE-SEOP Consensus Document on aetiopathogenesis and diagnosis of uncomplicated acute osteomyelitis and septic arthritis]. *An Pediatr (Barc)*. 2015 Sep;83(3):216.e1-10.
 170. Ngwube A, Jackson S, Dixon T, Spampinato M, Losek JD. Disseminated Salmonella Osetomyelitis in a 2-Year-Old With Sickle Cell Disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2012 Jun 18;51(6):594-601.
 171. Cabaret B, Couëc M-L, Lorrot M, Launay E, Gras-Le Guen C. Infection ostéoarticulaire multifocale à Salmonella non typhi chez une enfant drépanocytaire. *Arch Pédiatrie*. 2013 Apr;20(4):398–402.
 172. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, et al. Sickle Cell Disease as a Cause of Osteonecrosis of the Femoral Head. *N Engl J Med*. 1991 Nov 21;325(21):1476–81.
 173. Adekile AD, Gupta R, Yacoub F, Sinan T, Al-Bloushi M, Haider MZ. Avascular Necrosis of the Hip in Children with Sickle Cell Disease and High Hb F: Magnetic Resonance Imaging Findings and Influence of α -Thalassemia Trait. *Acta Haematol*. 2001 Dec;105(1):27–31.
 174. Mesleh Shayeb A, Smeltzer MP, Kaste SC, Brown A, Estep JH, Nottage KA. Vaso-occlusive crisis as a predictor of symptomatic avascular necrosis in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12):1–4.
 175. Hernigou P, Habibi A, Bachir D, Galacteros F. The Natural History of Asymptomatic Osteonecrosis of the Femoral Head in Adults with Sickle Cell Disease. *J Bone Jt Surg*. 2006 Dec;88(12):2565–72.
 176. López Robledillo JC. Evaluación y tratamiento de la osteoporosis en niños. *Pediatr Integral*. 2017;(3):160–9.
 177. Bachrach LK, Gordon CM; SECTION ON ENDOCRINOLOGY. Bone Densitometry in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2016 Oct;138(4):e20162398.
 178. Garrido C, Cela E, Beléndez C, Mata C, Huerta J. Status of vitamin D in children with sickle cell disease living in Madrid, Spain. *Eur J Pediatr*. 2012;171(12):1793–8.
 179. Garrido C, Bardón-Cancho EJ, Fajardo-Sánchez VLÁ, Cascón-Pérez-Teijón ME, García-Morín M, Cela E; VIT-SICKLE Study Group. Evaluation of the effectiveness of prophylactic oral vitamin D (cholecalciferol) in children with sickle cell disease. *Bone*. 2020 Apr;133:115228..
 180. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality In

- Sickle Cell Disease -- Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *N Engl J Med*. 1994 Jun 9;330(23):1639–44.
181. El-Gohary Y, Fleming A, Zhang H, Estepp JH, Hankins JS, Wang W, et al. Acute Chest Syndrome After Splenectomy in Children With Sickle Cell Disease. *J Surg Res*. 2019 Oct;242:336–41.
 182. Diaz AIG, Svarch E, Nunez AA, Ferrier VS, Garcia SM, Veitia AM, et al. Esplenectomia parcial en pacientes con drepanocitosis. *An Pediatr*. 2015;82(4):228–34.
 183. Nouri A, De Montalembert M, Revillon Y, Girot R. Partial splenectomy in sickle cell syndromes. *Arch Dis Child*. 1991;66(9):1070–2.
 184. Fullerton HJ, Adams RJ, Zhao S, Johnston SC. Declining stroke rates in Californian children with sickle cell disease. 2019;104(2):336–40.
 185. Bernaudin F, Verlhac S, De Latour RP, Dalle JH, Brousse V, Petras E, et al. DREPAGREFFE Trial Investigators. Association of Matched Sibling Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Transcranial Doppler Velocities in Children with Sickle Cell Anemia. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):266-276.
 186. Moser FG, Miller ST, Bello JA, Pegelow CH, Zimmerman RA, Wang WC, et al. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: A report from the cooperative study of sickle cell disease. *Am J Neuroradiol*. 1996;17(5):965–72.
 187. Falletta JM, Woods GM, Verter JI, Buchanan GR, Pegelow CH, Iyer R V., et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 1995;127(5):685–90.
 188. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: Summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;312(10):1033–48.
 189. Davies JM, Barnes R, Milligan D, British Committee for Standards in Haematology. Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med*. 2002;2(5):440–3.
 190. National Health Service.. Sickle cell disease in childhood standards and guidelines for clinical care. 2010. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/865778/WITHDRAWN_Sickle_cell_Clinical-Standards-2010.pdf
 191. Autorit LH. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. *J Pédiatrie Puériculture*. 2006;19(2):71–84.
 192. Oligbu G, Fallaha M, Pay L, Ladhani S. Risk of invasive pneumococcal disease in children

- with sickle cell disease in the era of conjugate vaccines: a systematic review of the literature. *Br J Haematol*. 2019;185(4):743–51.
193. Walsh KE, Cutrona SL, Kavanagh PL, Crosby LE, Malone C, Lobner K, et al. Medication adherence among pediatric patients with sickle cell disease: A systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(6):1175–83.
 194. Wang, W., Luo, Z., Alvarez, O., Fixler, J., Miller, S. & Ware RE. Effects of hydroxyurea in asymptomatic infants with sickle cell anemia: analysis F from the BABY HUG trial. In the Sixth Annual Sickle Cell Disease Research and Educational Symposium & Annual National Sickle Cell Disease Scientific Meeting. *Am J Hematol*. 2012 Jul;87(7):E20–1.
 195. Qureshi A, Kaya B, Pancham S, Keenan R, Anderson J, Akanni M, et al. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2018;181(4):460–75.
 196. Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S, Mortier NA, Ware RE. Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):1043–7.
 197. Lagunju I, Brown BJ, Sodeinde O. Hydroxyurea lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia in a Nigerian cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Sep;62(9):1587–91.
 198. Gulbis B, Haberman D, Dufour D, Christophe C, Vermeylen C, Kagambega F, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: The Belgian experience. *Blood*. 2005;105(7):2685–90.
 199. Hankins JS, Mccarville MB, Rankine-Mullings A, Reid ME, Lobo CLC, Moura PG, et al. Prevention of conversion to abnormal transcranial Doppler with hydroxyurea in sickle cell anemia: A Phase III international randomized clinical trial. *Am J Hematol*. 2015;90(12):1099–105.
 200. Hankins JS, Aygun B, Nottage K, Thornburg C, Smeltzer MP, Ware RE, et al. From infancy to adolescence: fifteen years of continuous treatment with hydroxyurea in sickle cell anemia. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(28):e215.
 201. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American society of hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Transfusion support. *Blood Adv*. 2020;4(2):327–55.
 202. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med [Internet]*. 1990 Jun 7;322(23):1617–21.
 203. O’Suoji C, Liem RI, Mack AK, Kingsberry P, Ramsey G, Thompson AA. Alloimmunization

- in sickle cell anemia in the era of extended red cell typing. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2013 Sep;60(9):1487–91.
204. Allali S, Peyrard T, Amiranoff D, Cohen JF, Chalumeau M, Brousse V, et al. Prevalence and risk factors for red blood cell alloimmunization in 175 children with sickle cell disease in a French university hospital reference centre. *Br J Haematol*. 2017;177(4):641–7.
205. Wahl SK, Garcia A, Hagar W, Gildengorin G, Quirolo K, Vichinsky E. Lower alloimmunization rates in pediatric sickle cell patients on chronic erythrocytapheresis compared to chronic simple transfusions. *Transfusion*. 2012;52(12):2671–6.
206. Michot JM, Driss F, Guitton C, Moh Klaren J, Lefebvre F, Chamillard X, et al. Immunohematologic tolerance of chronic transfusion exchanges with erythrocytapheresis in sickle cell disease. *Transfusion*. 2015;55(2):357–63.
207. Shah N, Landi D, Shah R, Rothman J, De Castro LM, Thornburg CD. Complications of implantable venous access devices in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2012;87(2):224–6.
208. Abdul-Rauf A, Gauderer M, Chiarucci K, Berman B. Long-term central venous access in patients with sickle cell disease. Incidence of thrombotic and infectious complications. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1995 Nov;17(4):342-5.
209. Fratino G, Molinari AC, Parodi S, Longo S, Saracco P, Castagnola E, et al. Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: An observational study of 418 devices. *Ann Oncol*. 2005;16(4):648–54.
210. Bhatia M, Sheth S. Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease: Patient selection and special considerations. *J Blood Med*. 2015;6:229–38.
211. Kassim AA, Debaun MR. The case for and against initiating either hydroxyurea therapy, blood transfusion therapy or hematopoietic stem cell transplant in asymptomatic children with sickle cell disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(3):325–36.
212. Galal A, Asslan M. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease. 2019;399–405.
213. Bernaudin F, Dalle JH, Bories D, de Latour RP, Robin M, Bertrand Y, et al.; Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Long-term event-free survival, chimerism and fertility outcomes in 234 patients with sickle-cell anemia younger than 30 years after myeloablative conditioning and matched-sibling transplantation in France. *Haematologica*. 2020 Jan;105(1):91-101.

ANEXOS

ANEXO I: ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Determinantes de la gravedad de la ECF, basado en NEJM 2017, Piel F. et al (10)	22
Figura 2. Distribución mundial de los recién nacidos con Anemia de Células Falciformes por país en 2015. Basado en Piel et al. Sickle Cell Disease. NEJM 2017. (10).....	22
Figura 3. Manifestaciones clínicas en la ECF: complicaciones agudas en sombreado amarillo y complicaciones crónicas en sombreado azul. Basado en Kato G et al. Sickle Cell Disease. Nature 2018. (3).	26
Figura 4. Gráfico representando la relación entre el hematocrito, la viscosidad sanguínea (línea intermitente) y el transporte de O ₂ a los tejidos (línea continua) en ACF. Las 2 líneas horizontales punteadas limitan la viscosidad sanguínea normal (67).	34
Figura 5. Supervivencia en la cohorte de Jamaica de pacientes con Hb AA, HbSC y HbSS (22)..	45
Figura 6. Supervivencia de los pacientes en la cohorte de Jamaica en función del periodo al nacimiento (26).	46
Figura 7. Edad en la primera manifestación clínica en pacientes con ACF en la cohorte de CSSCD desde el nacimiento hasta los 10 años. A: CVO. B: STA. C: dactilitis. D: bacteriemia. E: anemización aguda, excluyendo secuestro esplénico. F: secuestro esplénico (105).	48
Figura 8. Mortalidad en niños con ACF en la cohorte CSSCD (1/10/1979-1/10/1988). Las líneas discontinuas muestran el intervalo de confianza 95% (105).....	48
Figura 9. Gráficas de supervivencias en la cohorte de Dallas (1/11/1983-01/08/2002). B: mortalidad relacionada con la ECF, 93,6%. C: supervivencia libre de ictus, 88,5%. D: supervivencia global de pacientes SS en las cohortes de Jamaica, grupo cooperativo (CSSCD) y pacientes SS/Sβ ⁰ en Dallas (106).	50
Figura 10. Supervivencia en pacientes con ECF. A: supervivencia global (todas las causas de mortalidad) en niños con HbSS y HbSβ ⁰ a los 18 años, 93,8%. B: supervivencia global (todas las causas de mortalidad) en niños con HbSC y HbSβ ⁺ , 98,4% (107).	51

Figura 11. Supervivencia en pacientes con ACF y HbS β^0 en las distintas etapas de la cohorte 96,8% (1983-1990), 97,5% (1991-1999) a 99,2% (2000-2007) (107).....	51
Figura 12. Medidas de la calidad asistencial de niños con ECF en la cohorte de Dallas (1983-2007). A: edad a la que se prescribió penicilina en los pacientes con HbSS y HbS β^0 . B: edad en la primera consulta médica. C: edad a la que recibió la primera dosis de vacuna conjugada frente a <i>Streptococcus pneumoniae</i> . D: Edad a la que recibe la primera dosis de vacuna polisacárida 23-valente frente a <i>Streptococcus pneumoniae</i> (107).	52
Figura 13. Supervivencia en Anemia Falciforme: comparación de la primera y última cohorte de Jamaica, cohorte del grupo cooperativo de EEUU (CSSCD), la cohorte del este de Londres y las 2 cohortes de Dallas (108).....	53
Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier indicando el tiempo hasta el primer evento en pacientes con HbSS en la cohorte del este de Londres. Muerte: línea negra, ictus: línea rosa, secuestro esplénico: línea verde, dactilitis: línea azul oscura, STA: línea morada, CVO: línea azul claro (108).	54
Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier indicando el tiempo hasta el primer evento en pacientes con HbSC en la cohorte del este de Londres. Secuestro esplénico: línea verde, dactilitis: línea azul oscura, STA: línea morada, CVO: línea azul claro (108).	54
Figura 16. Diagrama de flujo de la cohorte de pacientes de <i>Créteil</i> (109).....	57
Figura 17. Riesgo acumulado de ictus en la cohorte de <i>Créteil</i> , 1,9% (109).	58
Figura 18. Riesgo acumulado de eventos neurológicos en la cohorte de <i>Créteil</i> . A: de EDTC alterada a los 14 años, 29,6% (TAMM \geq 200 cm/s). B: de Angio-RM alterada (estenosis) a los 14 años, 22,6%. C: de ictus silente a los 14 años, 37,4%. D: de todos los eventos neurovasculares, 49,9% (ictus, EDTC alterada, RM y Angio-RM alteradas) (109).....	59
Figura 19. Organización de un programa de cribado neonatal (115).	63
Figura 20. Resumen de la metodología del cribado neonatal de ECF en la CM.....	68
Figura 21. Diagrama de flujos del estudio de cribado neonatal de ECF en la CM en 15 años.	92
Figura 22. Número de casos con ECF anualmente desde el 1 de mayo de 2003 hasta el 1 de mayo de 2018 respecto al número de nacimientos en la CM. Porcentaje de RN de madre extranjera en la CM.	92
Figura 23. Distribución por fenotipos de los pacientes con ECF.....	96
Figura 24. Origen de los progenitores.....	97

Figura 25. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global A: en el total de la cohorte madrileña de ECF (95%). B: Diferencia entre los pacientes con fenotipo grave, línea azul (94,3%) frente a aquellos con HbSC, línea roja (100%).	102
Figura 26. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia en relación con la enfermedad falciforme. A: en el conjunto de la cohorte madrileña (96,8%). B: Diferencia entre los pacientes con fenotipo grave, línea azul (96,4%) frente a aquellos con HbSC, línea roja (100%).	103
Figura 27. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de ingreso por fiebre sin foco (14,9% en HbSS/S β^0 y 26,1% en HbSC).	107
Figura 28. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de sepsis, meningitis o bacteriemias (88,1% en HbSS/S β^0 y 100% en HbSC).	108
Figura 29. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de dactilitis (68% en HbSS/S β^0 y 100% en HbSC).	110
Figura 30. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de CVO (22% en HbSS/S β^0 y 35% en HbSC).	110
Figura 31. ID 41. Radiografía anteroposterior y lateral de columna lumbar donde se muestra la morfología bicóncava de los cuerpos vertebrales lumbares por el hundimiento de los platillos vertebrales superior o inferior o vértebra de pez, en paciente con anemia falciforme.	111
Figura 32. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de osteomielitis (82,3% en HbSS/S β^0 y 100% en HbSC).	112
Figura 33. Paciente ID 173. A. Osteomielitis por <i>Salmonella grupo B</i> en primer metacarpiano derecho asociando absceso de partes blandas.	113
Figura 34. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de osteonecrosis (88,4% en HbSS/S β^0 y 100% en HbSC).	115
Figura 35. Paciente ID 41. A y B. Secuencia STIR coronal donde se evidencia alteración de la señal de la epífisis femoral izquierda que conserva morfología y tamaño como hallazgo compatible con osteonecrosis de cadera izquierda en fase inicial. Se observan otras áreas compatibles con infarto óseos en distintos estados evolutivos en cadera y fémures,	116
Figura 36. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de osteopenia (94,6% en HbSS/S β^0 y 83,3% en HbSC).	117
Figura 37. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de STA (24,5% en HbSS/S β^0 y 68,1% en HbSC).	118

Figura 38. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de secuestro esplénico (75% en HbSS/S β^0 y 93,8% en HbSC).	119
Figura 39. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de crisis aplásica transitoria (67,4% en HbSS/S β^0 y 100% en HbSC).	121
Figura 40. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de litiasis biliar (77% en HbSS/S β^0 y 75% en HbSC).	121
Figura 41. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de ACV (90,7% en en HbSS/S β^0 y 100% en HbSC) a los 15 años.	123
Figura 42. Pacientes elegibles dentro de la cohorte para la realización de la EDTC.	128
Figura 43. Edad mediana en el momento de la realización de la primera ecografía doppler transcraneal (percentiles 25 y 75) por años desde el inicio del estudio.	129
Figura 44. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de EDTC patológica (90,9% en HbSS/S β^0).	131
Figura 45. Evolución clínica de los 8 pacientes de la cohorte con EDTC en el momento de cierre del estudio.	132
Figura 46. Evolución de los pacientes con EDTC condicional en el momento de cierre del estudio.	136
Figura 47. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de alteraciones en la resonancia magnética cerebral, relacionadas con la ECF: ACV, ictus silente tanto leucoencefalopatía como infarto lacunar, vasculopatía tanto estenosis simple como Sd Moyamoya, toxicidades relacionadas con el Alo-TPH como Sd de PRES o toxicidad relacionada con fármacos (67,1% en HbSS/S β^0 y 100% en HbSC).	142
Figura 48. Clasificación de los pacientes en función de las lesiones relacionadas con ECF de la RM cerebral. En otras se incluyen 2 pacientes con Sd de PRES en relación con el TPH (lesiones reversibles en ambos casos) y un paciente con toxicidad por fenitoína, también en relación con el TPH.	143
Figura 49. Paciente ID 21, asintomática. Infarto cerebeloso izquierdo que se muestra como una hiperintensidad de señal cortico-subcortical en la periferia del hemisferio cerebeloso izquierdo en la secuencia TSE T2 (A) y leucoencefalopatía leve que se muestra como milimétricas hiperintensidades en la sustancia blanca de ambos lóbulos frontales en la secuencia SPIR FLAIR (B).	147

- Figura 50. Paciente ID 10. RM cerebral de la paciente a los 7,6 años. Múltiples infartos agudos en territorio cortical y profundo de la arteria cerebral media derecha (córticosubcorticales, sustancia blanca, caudado y lenticular). A-D corresponden a cortes axiales de la secuencia de DWI donde se muestran las áreas de infartos con restricción de la DWI. 147
- Figura 51. Paciente ID 10. Angio-RM: oclusión de la división posterior (o inferior) de la arteria cerebral media derecha y estenosis segmentaria de segmentos M1 pre y posbifurcación en ambas arterias cerebrales medias. 147
- Figura 52. Paciente ID 10. Evolución a los 2 meses. RM de control de ACV previo y pre-TPH. 148
- Figura 53. Paciente ID 10. Evolución de los hallazgos de RM y Angio-RM transcurrido 1 año. A: corresponde a un corte axial TSE T2. B: reconstrucción MPR de Angio-RM del polígono de Willis. 148
- Figura 54. Paciente ID 68, asintomática. Infartos antiguos de territorio lenticuloestriado de arteria cerebral media izquierda. A y B: corresponden a cortes axiales de secuencia SPIR FLAIR. C: mapa ADC. Se observa una lesión hiperintensa en SPIR FLAIR (A), que asocia retracción del asta frontal ipsilateral (B) con difusión facilitada (C). 149
- Figura 55. Paciente ID 71. Infartos lacunares y leucoencefalopatía leve en sustancia blanca frontal bilateral. Los infartos lacunares se muestran hipointensos en la secuencia FLAIR (A), hiperintensos en T2 (B) e hipointensos en T1 (C). Mostrados en las imágenes con flechas. ... 149
- Figura 56. Paciente ID 71, cráneo en cepillo. Secuencia TSE T2 coronal donde se demuestra marcado engrosamiento del diploe craneal. 149
- Figura 57. Paciente ID 27. A: Lesiones de leucoencefalopatía leve en secuencia SPIR FLAIR axial. B: corte axial TSE T2. C: T13D axial. La paciente muestra leucoencefalopatía leve con un infarto lacunar en caudado derecho que se muestra hiperintenso en T2 (flecha en B) e hipointenso en T1 (flecha en C). 150
- Figura 58. Paciente ID 27 en el día +3 del TPH. RM cerebral compatible con Sd de PRES. A-C corresponden a cortes axiales de secuencia SPIR-FLAIR donde se muestran lesiones hiperintensos cortico-subcorticales parietooccipitales, parasagitales y frontales sugestivos de Sd de PRES. 150
- Figura 59. Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad en los 157 pacientes con fenotipo grave HbSS/HbS β^0 de la cohorte a fecha de fin de estudio o último seguimiento. 152
- Figura 60. A. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia global tras Alo-TPH en los pacientes de la cohorte 2003-2018: 93,8% (16 procedimientos en 15 pacientes). B. Curva de Kaplan-Meier,

supervivencia libre de Enfermedad Falciforme tras Alo-TPH: 87,5% (16 procedimientos en 15 pacientes).....	159
Figura 61. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de transfusión urgente (17% en HbSS/S β^0 y 66,8% en HbSC).	163
Figura 62. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de exanguinotransfusión urgente (80,3% en HbSS/S β^0 y 100% en HbSC).....	163
Figura 63. Complicaciones producidas en el total de catéteres de vía central.....	166
Figura 64. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de aloinmunización (97% en pacientes con HbSS/ β^0 y 100% en pacientes HbSC).....	173
Figura 65. Curva de Kaplan-Meier, supervivencia libre de síndrome hiperhemolítico (93,8% en pacientes con HbSS/ β^0 y 100% en pacientes HbSC).....	175
Figura 66. Mapa de los países europeos con programas establecidos y programas pilotos, a nivel nacional o regional, para el cribado neonatal de ECF (121).	180
Figura 67: Porcentaje de población extranjera empadronada en la CM en los años de estudio, desde 2003 hasta 2018 (158).....	191
Figura 68. Crecimiento neto interanual de población extranjera en Madrid entre 2008 y 2018 (158).....	192
Figura 69. Saldo migratorio de población extranjera entre 0 y 14 años en Madrid entre los años 2008 y 2018, gráfica extraída del INE (159).	192
Figura 70. Saldo migratorio de población extranjera entre 0 y 14 años en España, desde 2008 a 2018, gráfica extraída del INE (159).....	192
Figura 71. Curva de Kaplan Meier indicando el tiempo hasta el primer evento. A: en la cohorte madrileña en pacientes con fenotipo grave (HbSS y HbS β^0). B: en la cohorte del Este de Londres en pacientes con HbSS (108). Muerte: línea negra, ictus: línea rosa claro, secuestro esplénico: línea verde, dactilitis: línea azul oscura, STA: línea morada, CVO: línea azul claro, fiebre sin foco: línea amarilla.....	194
Figura 72. Curvas de Kaplan-Meier indicando el tiempo hasta el primer evento en pacientes con HbSC. A: en la cohorte madrileña. B: en la cohorte del Este de Londres (108). Muerte: línea negra, ictus: línea rosa claro, secuestro esplénico: línea verde, dactilitis: línea azul oscura, STA: línea morada, CVO: línea azul claro, fiebre sin foco: línea amarilla.	195

-
- Figura 73. Diferencia entre paciente con ACF (HbSS) en régimen transfusional, con doble población de hematíes, tanto tranfundidos con HbAA como falciformes con HbSS y pacientes trasplantado de donante rasgo falciforme con hematíes con HbAS pero sin células falciformes. Imagen basada en Bernaudin F. Journal of Clinical Medicine 2019 (93). 211
- Figura 74. cartón con papel filtro en parte superior para la prueba del talón (cara anterior). 261
- Figura 75. cartón con papel filtro en parte superior para la prueba del talón (cara posterior). Incluye instrucciones para la correcta recogida de la muestra de sangre capilar. 261

ANEXO II: ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de Enfermedad Falciforme. Basado en Rees DC et al. Sicke Cell Disease. Lancet 2010 (7)	20
Tabla 2. Indicaciones de transfusión simple (TS) o exanguinotransfusión (Ex). CVO: crisis vasooclusiva, HU: hidroxiiurea. (15,67,68).....	36
Tabla 3. Principales antígenos y anticuerpos de los eritrocitos (75).....	39
Tabla 4. Criterios clásicos para el cribado de Wilson y Jungner (113)	61
Tabla 5. Resumen de los criterios emergentes propuestos en los últimos 40 años para el cribado (114).	62
Tabla 6. Resultados obtenidos en las pruebas de cribado de ECF (123).....	66
Tabla 7. Resumen de la metodología del cribado neonatal de ECF por Comunidades Autónomas.	70
Tabla 8. Correlación casos de hemoglobinopatías significativas en el cribado y diagnóstico final en consulta. TM, talasemia mayor.	93
Tabla 9. Valor del HPLC como técnica de cribado neonatal en primera muestra.	94
Tabla 10. Características de la Cohorte Madrileña de Drepanocitosis del cribado neonatal	98
Tabla 11. Descripción de la cohorte tras agrupar en pacientes con fenotipo grave (HbSS/HbSβ ⁰) y pacientes con HbSC.	99
Tabla 12. Fallecidos en la cohorte. EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda.	102
Tabla 13. Tasas acumuladas de eventos agudos y crónicos por cada 100 pacientes-año.....	105
Tabla 14. Número de pacientes afectados y supervivencia libre de cada una de las complicaciones a los 15 años.....	106
Tabla 15. Sepsis, bacteriemias y meningitis en pacientes de la cohorte. Tto: tratamiento. NorA: noradrenalina. LSD: lóbulo superior derecho. PCR: reacción en cadena de la polimerasa. LCR: líquido cefalorraquídeo. HC: hemocultivo. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.	109

Tabla 16. Pacientes de la cohorte con diagnóstico de osteomielitis. M: mujer, V: varón, D: derecho, I: izquierdo, HC: hemocultivo, RM: resonancia magnética, GG: gammagrafía ósea, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.	114
Tabla 17. Pacientes de la cohorte con osteonecrosis. D: derecho. I: izquierdo, RM: resonancia magnética, Rx: radiografía simple.....	116
Tabla 18. Osteopenia en la cohorte neonatal de Drepanocitosis de Madrid	117
Tabla 19. Pacientes de la cohorte esplenectomizados.	120
Tabla 20. Pacientes de la cohorte madrileña colecistectomizados. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.	122
Tabla 21. Pacientes de la cohorte con ictus. Cx EDAMS: Cirugía de encefaloduroarteriomiosinangiosis. D: derecha. I: izquierda. RT: régimen transfusional. CI: coeficiente intelectual. MII: miembro inferior izquierdo.....	126
Tabla 22. Resultado de EDTC conforme a los criterios de Adams (51). Para aquellos pacientes con más de una EDTC, solo se tiene en cuenta aquella con mayor afectación (patológica>condicional>no valorable>normal). Los pacientes que han presentado un ictus clínico sin EDTC previa se contabilizan como nunca realizada en paciente elegible.	130
Tabla 23. EDTC patológica. RT: régimen transfusional. DFX: deferasirox. N: normales. PG: patológicas. C: condicionales. NV: no valorables. D: derecha. I: izquierda.....	133
Tabla 24. Pacientes con EDTC condicional que mejora o permanece estable. Edad en el momento de la determinación de valor condicional en la EDTC. N: normales. C: condicionales.	136
Tabla 25. Pacientes con EDTC condicional que posteriormente cambia a patológica o que desarrollan ACV. N: normales. PG: patológicas.....	138
Tabla 26. Descripción de los pacientes con la EDTC no valorable. N: normal. D: derecho. I: izquierdo.....	140
Tabla 27. Descripción de los pacientes con HbSS y HbS ^{β0} en los que nunca se realizó EDTC. .	141
Tabla 28. Alteraciones relacionadas con la ECF en los estudios de RM y Angio-RM de la cohorte. RT: régimen transfusional. D: derecha. I: izquierda. HSA: hemorragia subaracnoidea. EDAMS: encefaloduroarteriomiosinangiosis.	144
Tabla 29. Tratamientos médicos iniciados y procedimientos quirúrgicos realizados en los pacientes de la Cohorte Madrileña de ECF. RT: régimen transfusional.....	151

Tabla 30. Tratamientos, continuidad o interrupción. Tiempo de tratamiento.....	152
Tabla 31. Régimen transfusional o EAF en los pacientes de la cohorte. N: normal. PG: patológico. RT: régimen transfusional. DFX: deferasirox. ICR: insuficiencia renal crónica.....	154
Tabla 32. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en los pacientes de la cohorte. RT: régimen transfusional. DFX: deferasirox. Bu: busulfán. CY: ciclofosfamida. CsA: ciclosporina A. MTX: metotrexato. MMF: micofenolato de mofetil. FG: filtrado glomerular. EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda. IRA: insuficiencia renal aguda. HSA: hemorragia subaragnoidea. d+: día del Alo-TPH. MAT: microangiopatía trombótica.	160
Tabla 33. Tasa de complicaciones de los catéteres por cada 1000 días de catéter.....	166
Tabla 34. Pacientes de la cohorte que precisan catéter central permanente o semipermanente. PAC: port-a-cath®. PAC DL: port-a-cath de doble luz®. Hickman: Hickman®.....	167
Tabla 35. Ingresos en UCIP de los pacientes de la Cohorte. VCM: ventilación mecánica convencional. CPAP: presión positiva continua en vía aérea. BIPAP: presión positiva de vía aérea de dos niveles, para inspiración y espiración. NorA: noradrenalina.....	170
Tabla 36. Resultados: aloinmunización en los pacientes de la cohorte de ECF en la CM. CH: concentrado de hematíes. RT: régimen transfusional.....	174
Tabla 37. Prevalencia de ECF y de las otras enfermedades incluidas en el programa de cribado neonatal de la CM	177
Tabla 38. Prevalencia neonatal de ECF en el piloto, en la primera evaluación de la implantación del cribado de ECF en la CM y en el estudio actual tras 15 años.....	178
Tabla 39. Metodología del cribado neonatal de ECF en Reino Unido, Francia, Bélgica, EEUU, y CM. EMT: espectrometría de masas en tándem. IEF: isoelectroenfoque (121).	181
Tabla 40. Resultados del cribado neonatal de ECF en Reino Unido, Francia, Bélgica, EEUU, y CM: incidencia de ECF e incidencia de portadores de HbS.	182
Tabla 41. Comparación del programa de cribado neonatal de Enfermedad Falciforme en la Comunidad de Madrid respecto a Inglaterra y Dallas.....	185
Tabla 42. Mortalidad en las distintas cohortes de ECF. Fallo M= fallo multiorgánico. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos. ACV: accidente cerebrovascular. IAM: infarto de miocardio.	188
Tabla 43. Estado de los pacientes de la cohorte de Madrid, Dallas, Londres y Paris en el momento de cierre de los estudios respectivos.....	191

Tabla 44. Tasa de eventos por cada 100 pacientes-año en la cohorte madrileña y en la cohorte del este de Londres. * Para el cálculo de tasas de eventos, en la cohorte de Londres excluyen a los pacientes con HU o en régimen transfusional, sin embargo, en la cohorte de Madrid se ha hecho el cálculo sin excluir pacientes en función del tratamiento. ** En la Cohorte del grupo cooperativo CSSCD, la tasa de eventos viene referido a 310 de los 427 pacientes con HbSS salvo para el evento ictus que solo viene referido a 210 pacientes.	193
Tabla 45. Vacunas disponibles frente a <i>Streptococcus pneumoniae</i>	197
Tabla 46. Comparativa de ictus en las distintas cohortes internacionales. “CSSCD = Cooperative Study of Sickle Cell Disease”. IC: intervalo de confianza. KM= Kaplan-Meier.....	208
Tabla 47. Valoración de la calidad en el programa de prevención primaria de ACV mediante EDTC en las cohortes de Madrid, Londres y Paris.	209
Tabla 48. Resultado de las EDTC en la cohorte de Madrid y Londres (108)	210
Tabla 49. Comparación entre la cohorte del este de Londres, de Créteil y el estudio actual en relación a los fármacos modificadores de la ECF. ACV: accidente cerebrovascular. HU: hidroxurea.	215
Tabla 50. TPH de hermano HLA idéntico en los estudios internacionales y en la cohorte de la CM. HSA: hemorragia subaracnoidea. DS: desviación estándar.	226

ANEXO III: Formulario papel filtro Servicio Madrileño de Salud

PerkinElmer 226 2020-06-30 Ahlstrom LOT 110092 / 417407

PerkinElmer 226 2020-06-30 Ahlstrom LOT 110092 / 417407

FENILCETONURIA y CRIBADO AMPLIADO (Otros Errores Congénitos del Metabolismo de aminoácidos, ácidos grasos y ácidos orgánicos)

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO, HIPERPLASIA SUPRARRENAL, DREPANOCITOSIS y FIBROSIS QUÍSTICA

Nº Registro entrada en el laboratorio 1700189908

Nº Registro entrada en el laboratorio 1700189908

CONSEJERÍA DE SANIDAD, SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD Tarjeta Nº

Hospital nacimiento 1146 DATOS DEL RECIÉN NACIDO (Rellene con Mayúsculas) Nº Registro entrada en el laboratorio

Nombre 1º Apellido

2º Apellido Fecha Nacimiento Peso (g) Semanas Gestación

Sexo Gemelar Trillizos Tipo de Parto Fecha extracción sangre Horas de vida

Si NO Si NO Si NO Vaginal Cesárea

Transfusión Alimentación Medicamentos Ileo Meconial

Si Fecha NO Materna Artificial Parenteral Si NO

Observaciones:

Muestra **NO** válida por (A rellenar por el Laboratorio) Decisión Muestra **NO** válida por Decisión

F Análisis Análito Valor F Análisis Análito Valor

F Análisis Análito Valor F Análisis Análito Valor

F Análisis Análito Valor F Análisis Análito Valor

Observaciones:

Laboratorio Cribado Neonatal. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. c/ Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. Telf.: 91 586 8828 - 91 586 8237

Figura 74. cartón con papel filtro en parte superior para la prueba del talón (cara anterior).

PerkinElmer Health Sciences, Inc. 226 2014 06 30 Ahlstrom Greenville, SC 29611 USA

PerkinElmer Health Sciences, Inc. 226 2014 06 30 Ahlstrom Greenville, SC 29611 USA

PerkinElmer Health Sciences, Inc. 226 2014 06 30 Ahlstrom Greenville, SC 29611 USA

PerkinElmer Health Sciences, Inc. 226 2014 06 30 Ahlstrom Greenville, SC 29611 USA

DATOS DE LA MADRE (Rellene con Mayúsculas)

Nombre 1º Apellido

2º Apellido Edad (años) Municipio

Dirección: calle, número, bloque, portal, escalera, planta, puerta Código Postal

Provincia

Pais de procedencia de la Madre del Padre

AUTORIZACIÓN: Después de haber sido informado, y recibido el documento "Detección precoz de enfermedades endocrino metabólicas en recién nacidos de la Comunidad de Madrid", yo madre/ padre/ tutor del recién nacido autorizo a realizar las pruebas de Cribado Neonatal incluidas en el programa y si fuera necesario las pruebas genéticas moleculares de las mutaciones más frecuentes del gen de la fibrosis quística.

Firmado:

INSTRUCCIONES PARA RECOGER MUESTRAS DE SANGRE VÁLIDAS

No tocar los círculos con los dedos. No usar la tarjeta si está dañada

REALIZAR UNA ÚNICA EXTRACCIÓN A PARTIR DE 48 hr DE VIDA

1. - Usar la lanceta adjunta

2. - Pinchar en la zona del talón sombreada

3. - Esperar que se forme una gran gota de sangre y dejarla caer sobre el papel

4. - Rellenar los círculos de las 2 tarjetas

La sangre debe traspasar el papel completamente

BIEN MAL

INFORMACIÓN: Se facilita la información al respecto mediante la entrega del documento "Detección precoz de enfermedades endocrino metabólicas en recién nacidos de la Comunidad de Madrid". La autorización para la realización de la prueba se efectúa al amparo en la Ley 14/2007, de 3 de julio de Investigación biomédica. Las tarjetas con las muestras de sangre residuales de su hijo/a, se almacenarán durante 5 años. Una vez transcurrido este periodo se procederá a su destrucción. Los datos personales recogidos serán incorporados y tratados en el fichero "Sistema de Información de Salud Pública y Alimentación-SISPAL", cuya finalidad es la prevención de la enfermedad en salud pública. El órgano responsable del fichero es la Dirección General de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid y la dirección donde el interesado podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición ante el mismo es Dirección General de Atención Primaria, Pza. Carlos Trias Bertrán, 7 - 7ª planta (Edificio Soltube) Madrid 28020, todo lo cual se informa en cumplimiento del artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Figura 75. cartón con papel filtro en parte superior para la prueba del talón (cara posterior). Incluye instrucciones para la correcta recogida de la muestra de sangre capilar.

ANEXO IV: Consentimientos y asentimientos Registro Español de Hemoglobinopatías.

Registro Español de Hemoglobinopatías y Anemias Raras de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Versión 4/abril 2019

CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN para NIÑOS <12 años REGISTRO ESPAÑOL DE HEMOGLOBINOPATÍAS Y ANEMIAS RARAS

Introducción:

Los niños con hemoglobinopatías (Talasemias y Enfermedad de células falciformes o drepanocitosis principalmente) o anemias raras (déficit de PK, déficit de G6PHD, xerocitosis o anemia diseritropoyética) son seguidos en unidades específicas con experiencia en su tratamiento.

Los avances conseguidos se basan en estudios científicos, y éstos precisan de registros de pacientes y estudios de cohorte, que son grupos de pacientes seguidos durante largo tiempo de forma similar. Para realizar un registro y un estudio de cohorte es necesario disponer de un conjunto de datos de todos los pacientes con la misma enfermedad.

Objetivo:

Establecer un registro nacional en España de los pacientes con Hemoglobinopatías (Talasemias y Drepanocitosis o enfermedad de células falciformes principalmente) y otras Anemias Raras

Procedimiento del estudio:

Su hijo está diagnosticado de Hemoglobinopatía o una anemia rara. Por eso le pedimos autorización para recoger datos de su historia clínica, que serán introducidos en una base de datos en un ordenador. El médico responsable del seguimiento de su hijo comunicará al titular del registro (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas-SEHOP) algunos datos necesarios respetando la confidencialidad. Éstos incluirán fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, hospital de seguimiento, tipo de hemoglobinopatía o anemia, características clínicas y tipo de tratamiento. Los datos se recogerán de forma anónima y encriptada en una base de datos informática. El nombre del paciente será comunicado al registro por el médico responsable, y una vez comprobada la ausencia de duplicidades (porque otro centro haya comunicado datos) se procederá a ocultar el nombre con un código.

La participación de este estudio no supondrá pruebas ni visitas adicionales a las que se realizan habitualmente a los pacientes con esta enfermedad. La firma de estos documentos no comporta nuevas estrategias de tratamiento ni intervención clínica distintas a las generales de la enfermedad, según la práctica habitual de la medicina basada en la mejor evidencia posible en ese momento. No hay un beneficio directo por la participación en este estudio, pero se espera un beneficio conjunto para todos los pacientes por la posibilidad de conocer mejor el estado de esta enfermedad en el país. Su participación es voluntaria, y tiene derecho a negarse a participar sin que eso repercuta en su atención médica. Por otra parte, puede interrumpir su participación en cualquier momento sin tener que dar explicación alguna. El abandono del estudio no modificará los cuidados médicos que precise.

Confidencialidad y protección de datos de carácter personal:

No se guardará ningún dato de carácter personal que permita trazar la identidad del niño. En ninguno de los informes del estudio aparecerá el nombre de su hijo y su identidad no será revelada a persona alguna. Los datos que se requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio, y serán tratados de acuerdo con la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y la Ley 14/2007 de 3 julio, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y el

Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Usted tiene derecho a conocer los resultados de los estudios realizados a partir de los datos de su hijo/hija. La participación en el estudio es voluntaria y usted es libre de ejercitar los derechos de acceso, rectificación o cancelación de datos clínicos, siempre y cuando éstos no hayan sido anonimizados y por tanto sean imposibles de identificar. La solicitud de acceso, rectificación, oposición o cancelación de los datos asociados, puede llevarse a cabo por cualquier motivo, sin tener que dar ninguna explicación y sin que repercuta negativamente sobre el tratamiento futuro de su hijo/hija. Acorde a lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Igualmente, tendrá derecho a retirar el consentimiento sobre el tratamiento de datos, no obstante, dicha retirada podría determinar su cese en la participación del ensayo. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio la Dra. Elena Cela (Hematología pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, teléfono 915290037) y el Dr. Eduardo Bardón (Hematología pediátrica, Hospital de Torrejón, teléfono 916 262 600) o al/a la Delegado/a de Protección de Datos del centro/institución. El Responsable del Tratamiento de los datos es el HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN, con domicilio en Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Archivo de Historias Clínicas, C/Doctor Esquerdo, 46 Madrid 28007. El Delegado de Protección de Datos (DPD) es el “Comité DPD de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid” con dirección en Plaza Carlos Trías Bertrán nº7 (Edif. Sollube) Madrid 28020.

Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el ensayo o aunque retire su consentimiento sobre el tratamiento de datos, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos (C/Jorge Juan, 6 Madrid 28001) (www.agpd.es) si no quedara satisfecho.

Los Responsables de Tratamiento se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos estarán identificados mediante un código anónimo, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico pueda acceder a ellos. Por lo tanto, la identidad de su hijo/a no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y los investigadores únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica, siempre manteniendo la confidencialidad de la información.

Los datos recogidos podrán ser transferidos para la realización de estudios internacionales siempre manteniendo las garantías de confidencialidad descritas. En caso de realizar transferencia de datos codificados fuera de la UE, a investigadores científicos colaboradores, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. En todo caso, si sus datos se transfirieran al extranjero, dicha transferencia se realizará siempre manteniendo el mismo grado de protección que el que establece la legislación española. Los datos de su hijo/a se mantendrán codificados a fin de garantizar su confidencialidad, y se conservarán hasta 10 años después de la participación en el estudio.

Firmas:

Yo, Dn/Dña. DNI.

en calidad de (relación con el paciente/representante legal)

del niño

he sido informado por el Dr/Dra.con nº de colegiado
.....

de las ventajas e inconvenientes de la participación en este registro de datos personales y de salud (**REGISTRO ESPAÑOL DE HEMOGLOBINOPATÍAS Y ANEMIAS RARAS**) y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento. Expreso que he comprendido el contenido de este documento, he recibido la información oral y escrita que he solicitado. Por ello doy mi consentimiento para que se incluya a mi representado en este estudio.

Padre/Madre/tutor/representante legal

Médico responsable

Fecha:

En caso de revocación, firma y fecha:

Paciente/Padre/Madre/tutor/representante legal

Médico responsable

Fecha:

ASENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL
PACIENTE MENOR MADURO (12 o más años)
REGISTRO ESPAÑOL DE HEMOGLOBINOPATÍAS y ANEMIAS RARAS

Introducción:

Los niños con hemoglobinopatías (Talasemias y Enfermedad de células falciformes o drepanocitosis principalmente) o anemias raras (déficit de PK, déficit de G6PHD, xerocitosis o anemia diseritropoyética) son seguidos en unidades específicas con experiencia en su tratamiento.

Los avances conseguidos se basan en estudios científicos, y éstos precisan de registros de pacientes y estudios de cohorte, que son grupos de pacientes seguidos durante largo tiempo de forma similar. Para realizar un registro y un estudio de cohorte es necesario disponer de un conjunto de datos de todos los pacientes con la misma enfermedad.

Objetivo:

Establecer un registro nacional en España de los pacientes con Hemoglobinopatías (Talasemias y Drepanocitosis o enfermedad de células falciformes principalmente) y otras anemias raras.

Procedimiento del estudio:

Tú estás diagnosticado de Hemoglobinopatía u otra anemia rara. Por eso te pedimos autorización para recoger datos de tu historia clínica, que serán introducidos en una base de datos en un ordenador. El médico responsable de tu seguimiento comunicará al titular del registro (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas-SEHOP) algunos datos necesarios respetando la confidencialidad. Éstos incluirán fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, hospital de seguimiento, tipo de hemoglobinopatía o anemia, características clínicas y tipo de tratamiento. Los datos se recogerán de forma anónima y encriptada en una base de datos informática. Tu nombre será comunicado al registro por el médico responsable, y una vez comprobada la ausencia de duplicidades

(porque otro centro haya comunicado datos) se procederá a ocultar tu nombre con un código.

La participación de este estudio no supondrá pruebas ni visitas adicionales a las que se te realizan habitualmente. La firma de estos documentos no comporta nuevas estrategias de tratamiento ni intervención clínica distintas a las generales de la enfermedad, según la práctica habitual de la medicina basada en la mejor evidencia posible en ese momento. No hay un beneficio directo por la participación en este estudio, pero se espera un beneficio conjunto para todos los pacientes por la posibilidad de conocer mejor el estado de esta enfermedad en el país. Tu participación es voluntaria, y tienes derecho a negarte a participar sin que eso repercuta en tu atención médica. Por otra parte, puedes interrumpir tu participación en cualquier momento sin tener que dar explicación alguna. El abandono del estudio no modificará los cuidados médicos que precises.

Confidencialidad y protección de datos de carácter personal:

No se guardará ningún dato de carácter personal que permita trazar tu identidad. En ninguno de los informes del estudio aparecerá tu nombre y tu identidad no será revelada a persona alguna. Los datos que se requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio, y serán tratados de acuerdo con la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y la Ley 14/2007 de 3 julio, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Tienes derecho a conocer los resultados de los estudios realizados a partir de tus datos. La participación en el estudio es voluntaria y eres libre de ejercitar los derechos de acceso, rectificación o cancelación de datos clínicos, siempre y cuando éstos no hayan sido anonimizados y por tanto sean imposibles de identificar. La solicitud de acceso, rectificación, oposición o cancelación de los datos asociados, puede llevarse a cabo por cualquier motivo, sin tener que dar ninguna explicación y sin que repercuta negativamente sobre tu tratamiento futuro. Acorde a lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), además de los derechos que ya conoces (acceso, modificación, oposición y cancelación

de datos) ahora también puedes limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que has facilitado para el estudio. Igualmente, tendrás derecho a retirar el consentimiento sobre el tratamiento de datos, no obstante, dicha retirada podría determinar su cese en la participación del ensayo. Para ejercitar tus derechos, dirígete al investigador principal del estudio la Dra. Elena Cela (Hematología pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, teléfono 915290037) y el Dr. Eduardo Bardón (Hematología pediátrica, Hospital de Torrejón, teléfono 916 262 600) o al/a la Delegado/a de Protección de Datos del centro/institución. El Responsable del Tratamiento de los datos es el HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN, con domicilio en Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Archivo de Historias Clínicas, C/Doctor Esquerdo, 46 Madrid 28007. El Delegado de Protección de Datos (DPD) es el “Comité DPD de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid” con dirección en Plaza Carlos Trías Bertrán nº7 (Edif. Sollube) Madrid 28020.

Te recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque dejes de participar en el ensayo o aunque retires tu consentimiento sobre el tratamiento de datos, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tienes derecho a dirigirte a la Agencia de Protección de Datos (C/Jorge Juan, 6 Madrid 28001) (www.agpd.es) si no quedaras satisfecho.

Los Responsables de Tratamiento se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos estarán identificados mediante un código anónimo, de manera que no se incluya información que pueda identificarte, y sólo tu médico pueda acceder a ellos. Por lo tanto, tu identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y los investigadores únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica, siempre manteniendo la confidencialidad de la información.

Los datos recogidos podrán ser transferidos para la realización de estudios internacionales siempre manteniendo las garantías de confidencialidad descritas. En caso de realizar transferencia de datos codificados fuera de la UE, a investigadores científicos

colaboradores, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. En todo caso, si tus datos se transfirieran al extranjero, dicha transferencia se realizará siempre manteniendo el mismo grado de protección que el que establece la legislación española. Tus datos se mantendrán codificados a fin de garantizar su confidencialidad, y se conservarán hasta 10 años después de la participación en el estudio.

Firmas:

Yo,

he sido informado por el Dr/Dra.con nº de colegiado
.....

de las ventajas e inconvenientes de la participación en este registro de datos personales y de salud (**REGISTRO ESPAÑOL DE HEMOGLOBINOPATÍAS Y ANEMIAS RARAS**) y de que en

cualquier momento puedo revocar mi consentimiento. Expreso que he comprendido el contenido de este documento, he recibido la información oral y escrita que he solicitado en presencia de mis padres o tutores. Por ello doy mi consentimiento para que se me incluya en este estudio.

Firma del paciente

Firma del Médico responsable

Firma del Padre/Madre/tutor/representante legal

Fecha:

En caso de revocación, firma y fecha:

Firma del paciente

Paciente/Padre/Madre/tutor/representante legal

Firma del Médico responsable

Fecha:

ASENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL
PACIENTE ADULTO
REGISTRO ESPAÑOL DE HEMOGLOBINOPATÍAS Y ANEMIAS RARAS

Introducción:

Los pacientes con hemoglobinopatías (Talasemias y Enfermedad de células falciformes o drepanocitosis principalmente) o anemias raras (déficit de PK, déficit de G6PHD, xerocitosis o anemia diseritropoyética) son seguidos en unidades específicas con experiencia en su tratamiento. Los avances conseguidos se basan en estudios científicos, y éstos precisan de registros de pacientes y estudios de cohorte, que son grupos de pacientes seguidos durante largo tiempo de forma similar. Para realizar un registro y un estudio de cohorte es necesario disponer de un conjunto de datos de todos los pacientes con la misma enfermedad.

Objetivo:

Establecer un registro nacional en España de los pacientes con Hemoglobinopatías (Talasemias y Drepanocitosis o enfermedad de células falciformes principalmente) y otras anemias raras.

Procedimiento del estudio:

Usted está diagnosticado de Hemoglobinopatía u otra anemia rara. Por eso le pedimos autorización para recoger datos de su historia clínica, que serán introducidos en una base de datos en un ordenador. El médico responsable de su seguimiento comunicará al titular del registro (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas-SEHOP) algunos datos necesarios respetando la confidencialidad, y colaborará en proyectos con el Grupo de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Éstos incluirán fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, hospital de seguimiento, tipo de hemoglobinopatía o anemia, características clínicas y tipo de tratamiento. Los datos se recogerán de forma anónima y encriptada en una base de datos informática. Su nombre será comunicado al registro por el médico responsable, y una vez

comprobada la ausencia de duplicidades (porque otro centro haya comunicado datos) se procederá a ocultar su nombre con un código.

La participación de este estudio no supondrá pruebas ni visitas adicionales a las que se le realizan habitualmente. La firma de estos documentos no comporta nuevas estrategias de tratamiento ni intervención clínica distintas a las generales de la enfermedad, según la práctica habitual de la medicina basada en la mejor evidencia posible en ese momento. No hay un beneficio directo por la participación en este estudio, pero se espera un beneficio conjunto para todos los pacientes por la posibilidad de conocer mejor el estado de esta enfermedad en el país. Su participación es voluntaria, y tiene derecho a negarse a participar sin que eso repercuta en su atención médica. Por otra parte, puede interrumpir su participación en cualquier momento sin tener que dar explicación alguna. El abandono del estudio no modificará los cuidados médicos que precise.

Confidencialidad y protección de datos de carácter personal:

No se guardará ningún dato de carácter personal que permita trazar su identidad. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna. Los datos que se requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio, y serán tratados de acuerdo con la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y la Ley 14/2007 de 3 julio, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Usted tiene derecho a conocer los resultados de los estudios realizados a partir de sus datos. La participación en el estudio es voluntaria y usted es libre de ejercitar los derechos de acceso, rectificación o cancelación de datos clínicos, siempre y cuando éstos no hayan sido anonimizados y por tanto sean imposibles de identificar. La solicitud de acceso, rectificación, oposición o cancelación de los datos asociados, puede llevarse a cabo por cualquier motivo, sin tener que dar ninguna explicación y sin que repercuta negativamente sobre su tratamiento futuro. Acorde a lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición

y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Igualmente, tendrá derecho a retirar el consentimiento sobre el tratamiento de datos, no obstante, dicha retirada podría determinar su cese en la participación del ensayo. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio la Dra. Elena Cela (Hematología pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, teléfono 915290037) y el Dr. Eduardo Bardón (Hematología pediátrica, Hospital de Torrejón, teléfono 916 262 600) o al/a la Delegado/a de Protección de Datos del centro/institución. El Responsable del Tratamiento de los datos es el HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN, con domicilio en Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Archivo de Historias Clínicas, C/Doctor Esquerdo, 46 Madrid 28007. El Delegado de Protección de Datos (DPD) es el “Comité DPD de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid” con dirección en Plaza Carlos Trías Bertrán nº7 (Edif. Sollube) Madrid 28020.

Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el ensayo o aunque retire su consentimiento sobre el tratamiento de datos, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos (C/Jorge Juan, 6 Madrid 28001) (www.agpd.es) si no quedara satisfecho.

Los Responsables de Tratamiento se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos estarán identificados mediante un código anónimo, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico pueda acceder a ellos. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y los investigadores únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica, siempre manteniendo la confidencialidad de la información.

Los datos recogidos podrán ser transferidos para la realización de estudios internacionales siempre manteniendo las garantías de confidencialidad descritas. En caso de realizar transferencia de datos codificados fuera de la UE, a investigadores científicos

colaboradores, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. En todo caso, si sus datos se transfirieran al extranjero, dicha transferencia se realizará siempre manteniendo el mismo grado de protección que el que establece la legislación española. Sus datos se mantendrán codificados a fin de garantizar su confidencialidad, y se conservarán hasta 10 años después de la participación en el estudio.

Firmas:

Yo,

he sido informado por el Dr/Dra.

con nº de colegiadode las ventajas e inconvenientes de la participación en este registro de datos personales y de salud (**REGISTRO ESPAÑOL DE HEMOGLOBINOPATÍAS Y ANEMIAS RARAS**) y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento. Expreso que he comprendido el contenido de este documento, he recibido la información oral y escrita que he solicitado en presencia de mis padres o tutores. Por ello doy mi consentimiento para que se me incluya en este estudio.

Firma del paciente

Firma del Médico responsable

Fecha:

En caso de revocación, firma y fecha:

Firma del paciente

Firma del Médico responsable

Fecha: