

---

# **Informe sobre la prova pilot de l'ampliació del cribratge de la malaltia de cèl·lules falciformes en l'àmbit del Programa de detecció precoç neonatal a Catalunya**

**Novembre 2014**

## Coordinació

Joan Lluís Vives. Unitat d'Eritropatologia. Centre de Diagnòstic Biomèdic. Hospital Clínic de Barcelona.

Mar Mañú. Unitat d'Eritropatologia. Centre de Diagnòstic Biomèdic. Hospital Clínic de Barcelona.

Mireia Jané. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya.

M<sup>a</sup> José Vidal. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya.

## Redactors

José Luis Marín. Secció d'Errors Congènits del Metabolisme. Institut de Bioquímica Clínica. Hospital Clínic de Barcelona.

Mar Mañú. Unitat d'Eritropatologia. Centre de Diagnòstic Biomèdic. Hospital Clínic de Barcelona.

Antònia Ribes. Secció d'Errors Congènits del Metabolisme. Institut de Bioquímica Clínica. Hospital Clínic de Barcelona.

Teresa Pàmpol. Secció d'Errors Congènits del Metabolisme. Institut de Bioquímica Clínica. Hospital Clínic de Barcelona.

Joan Lluís Vives. Unitat d'Eritropatologia. Centre de Diagnòstic Biomèdic. Hospital Clínic de Barcelona.

Mireia Jané. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

M<sup>a</sup> José Vidal. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Rosa Fernández. Programa de Salut Maternoinfantil. Subdirecció General de Promoció de la Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Pilar Magrinyà. Divisió d'Avaluació de Serveis. Servei Català de la Salut. Departament de Salut.

## Revisors

### **Membres de la Xarxa Catalana de Diagnòstic i Seguiment d'Hemoglobinopaties i Talassèmies (Catglobin):**

Pere Gascón, Francesc Botet, José Maria Pérez, Isabel Badell, Montserrat Baiget, Montserrat Torrent, Elisenda Moliner, Gemma Ginovart, Clara Martínez, Josep Nomdedeu, Susana Rives, David Beneitez, Cristina Diaz, Izaskun Elorza, José Luis Dapena, M<sup>a</sup> Ángeles Linde, Thais Murciano, Adoración Blanco, Francesc Almazán, Jordi Juncà, Inés Rodríguez, Anna Cabot, Roser Diez, Ester Plensa, Laia López, M<sup>a</sup> Teresa Coll, Israel Anquela, Ramón López, Roser Teixidor, Anton Foguet, Anna Ballester, Gabriela Noemí Corbalán, Mar Peñas, Ricard López, Eduard Solé, Jordi Garcia, Miquel Gallart, Montserrat Teixidó, Armando Luaña, Joseph Macia, Marta Garcia, María Reyes Aguinaco, Llorenç Font, Teresa Sans, Josep Mercè, Jaume Rosal, Montserrat Melo, Thais Murciano, Luz Muñoz, Joan Badia, M<sup>a</sup> Ángeles López, Jordi García

Amb el suport de la Societat Catalana de Pediatria, la Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia, l'Associació Catalana d'Infermeria Pediàtrica i l'Associació Catalana de Llevadores.

#### **Alguns drets reservats**

© 2014, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 3.0 de Creative Commons.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/>

#### **Edita:**

Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut

#### **1ª edició:**

Barcelona, novembre de 2014

#### **Dipòsit legal:**

B 15044-2014

#### **Assessorament lingüístic:**

Secció de Planificació Lingüística del Departament de Salut

#### **URL:**

[http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.af261f715269a25d48af8968b0c0e1a0/?vgnextoid=4778b088013da210VgnVCM1000008d0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=4778b088013da210VgnVCM1000008d0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default#div\\_08](http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.af261f715269a25d48af8968b0c0e1a0/?vgnextoid=4778b088013da210VgnVCM1000008d0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=4778b088013da210VgnVCM1000008d0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default#div_08)

## Índex

Índex .....	4
Introducció.....	6
1. Situació actual del Programa de detecció precoç neonatal a Catalunya .....	7
2. Situació de la malaltia de cèl·lules falciformes a Catalunya .....	9
3. Situació del cribratge de la MCF a Espanya, Europa i als Estats Units d'Amèrica .....	11
4. Tècniques analítiques de cribratge .....	14
4.1. Electroforesi capil·lar (EC).....	14
4.2. Cromatografia de líquids d'alta resolució (HPLC).....	15
4.3. Fluoroimmunoanàlisi .....	15
5. Criteris de la proposta .....	15
5.1. Criteris d'inclusió i exclusió d'una malaltia.....	15
5.2. Graus de recomanació i nivells d'evidència.....	17
6. Prova pilot de la MCF .....	18
6.1. Objectiu primari.....	20
6.2. Objectius secundaris.....	20
6.3. Metodologia .....	21
6.4. Resultats.....	22
6.5. Conclusions .....	25
7. Proposta d'inclusió de la MCF en el Programa de detecció precoç neonatal.....	26
8. Aspectes ètics i legals .....	26
9. Avaluació d'implementar la MCF dins del Programa de detecció precoç neonatal .....	32
10. Calendari.....	33
11. Referències bibliogràfiques .....	35
ANNEX.....	41
Taula 1. Fases de l'ampliació del Programa de cribratge neonatal a Catalunya segons l'Informe de revisió del Programa de cribratge neonatal.....	41

Taula 2. Malalties que es detecten a Catalunya en el marc del Programa de detecció precoç neonatal (en data 25 de febrer de 2013).....	41
--	----

Taula 3. Criteris clàssics de cribratge de Wilson i Jungner i síntesi dels criteris emergents proposats quaranta anys després .....	43
---	----

## Introducció

Les actuacions de cribratge neonatal són intervencions de prevenció secundària àmpliament reconegudes en l'àmbit internacional de la salut pública. Tenen per objectiu detectar precoçment des del naixement certes malalties greus, la majoria minoritàries i d'origen genètic a fi d'aplicar, abans de l'aparició dels símptomes, un tractament adequat que eviti seqüeles i complicacions futures i garanteixi una qualitat de vida millor.

L'Organització Mundial de la Salut i la Unió Europea han identificat les malalties minoritàries com un dels reptes importants de salut per al futur. Entre aquestes malalties hem d'assenyalar la importància que tenen les malalties estructurals de l'hemoglobina (Hb), entre les quals la malaltia de cèl·lules falciformes (MCF), també coneguda com *anèmia falciforme* o *drepanocitosi*.

En el marc de la Comissió Assessora de les Malalties Minoritàries, l'any 2010 es va encarregar a l'Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT) una proposta d'ampliació del cribratge neonatal d'acord amb l'evidència científica i el consens de professionals de l'àmbit de la salut maternoinfantil, proposta que va ser aprovada per la mateixa Comissió l'any 2011. El CatSalut i l'ASPCAT van treballar coordinadament per fer efectiva aquesta actuació i el febrer del 2013 es va implantar homogèniament a tot Catalunya la primera fase de l'ampliació del cribratge neonatal a 19 malalties noves ([vegeu l'Informe de revisió del Programa de cribratge neonatal de metabolopaties congènites a Catalunya. Antecedents i proposta d'ampliació](#)).

La segona fase de l'ampliació del Programa de cribratge neonatal de Catalunya preveu la inclusió de la MCF. Dins d'aquesta fase es va considerar necessària la realització d'una prova pilot prèvia a la implementació ([vegeu la taula 1 de l'annex](#)).

Aquest informe té com a objectiu presentar una proposta per a la inclusió de la MCF en el Programa de detecció precoç neonatal (PDPN) de Catalunya. Aquesta proposta està basada en la revisió de l'evidència científica existent, la situació actual d'aquest cribratge a la resta de les comunitats autònomes, a Europa i als Estats Units d'Amèrica (EUA) i en els resultats de la prova pilot.

## 1. Situació actual del Programa de detecció precoç neonatal a Catalunya

Actualment el **Programa de detecció precoç neonatal (PDPN) a Catalunya detecta 22 malalties** (vegeu la taula 2 de l'annex) mitjançant un circuit establert entre l'ASPCAT, la Secció d'Errors Congènits del Metabolisme de l'Hospital Clínic de Barcelona i les unitats clíniques de referència, que asseguren l'efectivitat del programa i el seguiment acurat dels nadons.

El PDPN a Catalunya té diverses fases:

1. Cribratge universal de tots els nadons nascuts en els centres maternals de Catalunya (Xarxa Hospitalària d'Utilització Pública i xarxa privada), mitjançant l'obtenció d'una mostra de sang del taló del nadó i la posterior realització de proves analítiques de cribratge.
2. Diagnòstic definitiu dels nadons amb resultat positiu del cribratge.
3. Tractament precoç per evitar complicacions i seqüeles i poder garantir una qualitat de vida millor.
4. Seguiment dels nadons des de les unitats d'expertesa clínica.
5. Coordinació i avaluació del Programa des de l'ASPCAT.

A la fase del cribratge, hi participen:

- Tots els centres maternals de Catalunya, de la XHUP i de la xarxa sanitària privada, on s'obté la mostra de sang del taló del nadó.
- El laboratori de cribratge neonatal de la Secció d'Errors Congènits del Metabolisme de l'Hospital Clínic de Barcelona, on s'analitzen les mostres de sang de tots els nadons i es fan les diferents proves analítiques de cribratge.

A la fase de diagnòstic, tractament precoç i seguiment, hi participen:

- L'Hospital de Sant Joan de Déu com a hospital universitari i unitat d'expertesa clínica per al diagnòstic clínic, tractament i seguiment dels nadons amb **fenilcetonúria, fibrosi quística i els 19 errors del metabolisme intermediari** incorporats el 2013.

- L'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron com a unitat d'expertesa clínica per al diagnòstic clínic, tractament i seguiment de l'**hipotiroïdisme congènit, fibrosi quística i els 19 errors del metabolisme intermediari** incorporats el 2013.
- L'Hospital de Sabadell Corporació Parc Taulí com a unitat d'expertesa clínica per al diagnòstic clínic, tractament i seguiment dels nadons amb **fibrosi quística**.
- La Secció de Genètica Molecular de l'Hospital Clínic de Barcelona com a unitat d'estudi genètic per a la **fibrosi quística**.
- La Secció d'Errors Congènits del Metabolisme de l'Hospital Clínic de Barcelona com a unitat de diagnòstic bioquímic i genètic per als **19 errors del metabolisme intermediari** incorporats el 2013.

#### A la fase de coordinació i avaluació:

- Per a l'ASPCAT és fonamental conèixer íntegrament totes les unitats implicades en el PCNC i treballar-hi conjuntament per tal de disposar d'uns indicadors de processos i de resultats que facilitin la presa de decisions tant en aspectes estratègics, de planificació i operatius en el conjunt del territori català. D'altra banda, a fi d'avaluar l'eficàcia i la qualitat del programa i aplicar estratègies de millora a curt i a llarg termini.

El PDPN a Catalunya té una cobertura molt alta, pràcticament del 100% amb una sensibilitat i una especificitat superior al 95%.

Segons dades del PDPN, la incidència acumulada d'aquestes malalties en la població catalana és de:

- Fenilcetonúria i hiperfenilalaninèmies benignes: 1/10.312
- Hipotiroïdisme congènit: 1/2.156
- Fibrosi quística: 1/6.096

Quant a la detecció dels errors congènits del metabolisme incorporats el 2013, la incidència és d'aproximadament 1/2.721.



## 2. Situació de la malaltia de cèl·lules falciformes a Catalunya

La malaltia de cèl·lules falciformes (MCF) és un trastorn genètic de l'hemoglobina (hemoglobinopatia) caracteritzat per anèmia crònica, crisis vasooclusives molt doloroses i predisposició a infeccions greus que poden produir la mort del pacient per septicèmia, especialment els primers anys de vida.

És per això que detectar-la de manera precoç és fonamental per disminuir la mortalitat i morbiditat infantil, que, a més d'un problema mèdic greu, constitueix una important causa de despesa sanitària i social.

La necessitat d'implementar un cribratge neonatal d'hemoglobinopaties per a la detecció precoç de la MCF a Catalunya està avalada per l'increment significatiu de la prevalença d'aquesta hemoglobinopatia en la població general com a conseqüència de l'impacte immigratori dels darrers vint anys. Treballs recents han demostrat que Catalunya és la comunitat autònoma de l'Estat espanyol amb el nombre més elevat de naixements amb aquesta hemoglobinopatia (Mañú, 2009), amb una prevalença per damunt de la Comunitat de Madrid que té implantat el cribratge des de fa 10 anys (Cela, 2007). Aquesta situació ha generat una necessitat assistencial als centres sanitaris de Catalunya que reclamen la implementació del cribratge neonatal universal de la MCF.

L'any 1998 es realitza el primer estudi a Catalunya de cribratge neonatal d'hemoglobinopaties a l'àrea del Maresme i dirigit a població subsahariana (Cabot, 1998).

L'any 2009 es presenta la tesi doctoral a la Universitat de Barcelona *Aportación al estudio de las anemias minoritarias en Cataluña: impacto de la inmigración* (Mañú, 2007, 2006) de la qual es poden extreure tres conclusions:

1. "La MCF constitueix una malaltia emergent en la població neonatal de Catalunya, amb una prevalença estimada d'1 de cada 4.494 nounats, és a dir, el 0,022% de la població neonatal. Aquesta prevalença es troba dins de l'interval de prevalences de les malalties incloses en el Programa de detecció precoç neonatal de Catalunya."
2. "Catalunya és la comunitat autònoma amb un major nombre absolut de població neonatal amb progenitors procedents de població de risc per a la MCF i major nombre absolut de nadons afectats per la MCF."

3. "Catalunya compleix els requisits necessaris per a la implementació del cribratge neonatal sistemàtic i universal de la MCF, motiu pel qual aquesta malaltia hauria de ser inclosa en el Programa de detecció precoç neonatal de Catalunya."

L'any 2013 s'inicia la prova pilot de cribratge neonatal de la MCF que es descriu a l'apartat 6 d'aquest informe.

### 3. Situació del cribratge de la MCF a Espanya, Europa i als Estats Units d'Amèrica

#### Espanya

Actualment el cribratge de la MCF forma part dels programes de cribratge neonatal de les comunitats autònomes d'Extremadura, Madrid, País Basc i Comunitat Valenciana.

**Taula 1. Situació actual del cribratge de MCF a Espanya**

CA	Any d'implantació	Cribratge neonatal universal/dirigit	Prevalença
Comunitat Valenciana	2012	Universal	0,0037 (Boluda, 2013)
Extremadura	2002	Universal	Pendent
Madrid	2003	Universal	0,018
País Basc	2011	Universal	0,011

Les dades acumulades de les quatre comunitats autònomes que fan cribratge neonatal de la MCF són ([www.aecne.es/pdf/datos2012](http://www.aecne.es/pdf/datos2012)):

- Període: 2003-2012
- Nadons analitzats: 809.331
- Casos: 137
- Prevalença: 1/5.907

En el marc del Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut (CISNS) es va crear el 2012 un grup de treball per desenvolupar la cartera de serveis comuns de l'SNS amb l'objectiu de revisar-la. Entre els temes prioritaris es trobaven les activitats per detectar les malalties en fase presimptomàtica mitjançant el cribratge i concretament el Programa de detecció precoç neonatal. És per això que es va crear un grup d'experts per precisar l'apartat "*Detecció precoç de metabolopaties*" de la cartera de serveis comuns de l'SNS. Aquest grup de treball va elevar a la Comissió de Prestacions, Assegurament i Finançament una proposta de malalties que

formarien part dels programes de cribratge neonatal que calia incloure en la cartera bàsica comuna de l'SNS a partir de l'evidència científica i els estudis de cost-efectivitat.

Finalment, se'n va aprovar la incorporació en el Programa poblacional de cribratge neonatal de malalties endocrinometabòliques en la cartera comuna bàsica de l'SNS. En una primera fase, s'inclou una llista de set malalties que són: l'**hipotiroïdisme congènit**, la **fenilcetonúria**, la **fibrosi quística**, la **deficiència d'acil-CoA-deshidrogenasa de cadena mitjana** (sigla en anglès, **MCADD**), la **deficiència de 3-hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa de cadena llarga** (sigla en anglès, **LCHADD**), l'**acidèmia glutàrica de tipus I** (sigla en anglès, **GA-I**) i l'**anèmia falciforme o malaltia de cèl·lules falciformes (MCF)**.

La implantació d'aquest Programa poblacional de cribratge neonatal en la cartera comuna bàsica de serveis de l'SNS haurà d'anar acompanyada del desenvolupament per part del Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat d'un sistema d'informació que permeti en el marc autonòmic i estatal realitzar un seguiment i una avaluació correctes del programa.

### **Altres països d'Europa**

La Unió Europea ha recomanat que els estats membres elaborin directrius europees sobre proves de diagnòstic o cribratge de la població, respectant les decisions i competències estatals. La pràctica del cribratge neonatal de malalties minoritàries varia d'un estat membre a un altre, i no existeix un enfocament sistemàtic unificat en l'àmbit de la Unió Europea. El juliol de 2009, seguint la recomanació del Consell, la Comissió Europea (CE) va posar en marxa una convocatòria de licitació en l'avaluació de les pràctiques de cribratge neonatal de malalties minoritàries als estats membres de la Unió Europea amb resultats publicats per l'European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) el 2013, amb la finalitat de:

1. Estimar el nombre de nadons avaluats de malalties incloses en els cribratges i les raons d'incloure'ls.
2. Identificar els tipus de tractament mèdic i seguiment aplicat en els estats membres
3. Establir una xarxa d'experts en l'anàlisi de la informació i la formulació d'un dictamen final amb recomanacions sobre com millorar aquesta pràctica.

4. Desenvolupar una sistema de presa de decisions per poder ser emprat pels estats membres amb la finalitat de desenvolupar els seus programes i l'ampliació eventual.

Com a resultat es va publicar un informe de recomanacions (Cornel, 2011) en què d'acord amb el cribratge neonatal de la MCF destaquen els punts següents:

- Es recomana la realització de programes de cribratge neonatal universal enfront el cribratge dirigit a població de risc per la MCF.
- Es recomana el cribratge neonatal de la MCF/ $\beta$ -talassèmia a països de la conca mediterrània i a països amb impacte migracional.
- Fa constar l'increment del consens internacional respecte al fet que qualsevol resultat normal associat a expressió clínica, incloent els casos identificats com a portadors, haurien de ser informats.
- Fa constar que la metodologia més utilitzada actualment per al cribratge i el diagnòstic de la MCF és la cromatografia de líquids d'alta resolució i l'anàlisi genètica, si s'escau.

Pel que fa a la MCF, els països on actualment es realitza el cribratge neonatal són aquells que presenten un major índex de població immigrant especialment del continent africà. En canvi, països com ara Itàlia i Xipre, que presenten prevalences elevades de la  $\beta$ -talassèmia, tenen programes de diagnòstic prenatal (identificació de parelles de risc) per prevenir-la. Aquests programes detecten a la vegada la MCF, i fan que no sigui necessària la implantació de programes de cribratge neonatal.

**Taula 2. Situació actual del cribratge de MCF a la resta d'Europa**

País	Any	Cribratge universal/dirigit	Mètode de cribratge*	Prevalença
Bèlgica (només a Brussel·les i Lies)	1994	Universal	EC/HPLC	0,063
França	1992	Dirigit	IEF/HPLC	0,048/0,14

Holanda	2007	Universal	HPLC/DNA	0,024
Anglaterra	1985	Universal / diagnòstic prenatal	HPLC/ IEF	0,05
Gal·les	2005	Dirigit / diagnòstic prenatal	HPLC/ IEF	0,008
Alemanya (només a Berlín)	2014	Universal	-	-

\* EC: electroforesi capil·lar. IEF: isoelectroenfocament. HPLC: cromatografia de líquids d'alta resolució.

Font: European Network for Rare and Congenital Anaemias (ENERCA) [www.enerca.org](http://www.enerca.org). A Alemanya la font és: S. Lobitz et al, Eur. J Hum Genet, 2014, 1-3.

## **Estats Units d'Amèrica**

La MCF afecta 1 de cada 375 nadons afroamericans nascuts als EUA. La detecció mitjançant un programa de cribratge neonatal universal es va iniciar l'any 1987, i actualment és obligatòria en els cinquanta estats de la Unió, el districte de Columbia, Puerto Rico i les Illes Verges. Majoritàriament s'utilitza la tècnica analítica de l'isoelectroenfocament (IEF) i la cromatografia de líquids d'alta resolució (HPLC).

## **4. Tècniques analítiques de cribratge**

### **4.1. Electroforesi capil·lar (EC)**

L'electroforesi capil·lar és una tècnica de separació basada en la mobilitat del anàlits dins d'un camp elèctric (isoelectroenfocament).

## 4.2. Cromatografia de líquids d'alta resolució (HPLC)

La HPLC és una tècnica cromatogràfica que utilitza una columna per tal de separar els components d'una barreja basant-se en diferents tipus d'interaccions químiques entre les substàncies que s'analitzen i la columna cromatogràfica.

## 4.3. Fluoroimmunoanàlisi

Mètode analític immunomètric, en fase sòlida, en el qual anticossos monoclonals es dirigeixen contra dos determinants antigènics de la molècula que es vol mesurar.

## 5. Criteris de la proposta

### 5.1. Criteris d'inclusió i exclusió d'una malaltia

Fa 43 anys que Wilson i Jungner van definir uns criteris per guiar la selecció de malalties que fossin adients per ser objecte d'un programa de cribatge poblacional, basant-se entre altres factors, en la capacitat per detectar-la i la disponibilitat d'un tractament acceptable (Wilson i Jungner, 1968) (*vegeu la taula 3 dels annexos*).

En els darrers anys, s'estan valorant altres criteris d'inclusió com són:

- la reducció de la mortalitat
- més supervivència i millor
- millor qualitat i expectativa de vida dels nadons afectats

**En síntesi, com a criteris per al programa de cribatge neonatal de Catalunya es proposa una relació amb quatre apartats que fan referència a: la malaltia, la prova de detecció, el tractament i el programa.** Aquesta estructura és similar a l'adoptada pel National Screening Committee del Regne Unit (Downing i Pollitt, 2008) i el Grup de Treball de la Ponència de Cribatge de la Comissió de Salut Pública del Ministeri de Sanitat i Consum (*Documento marco sobre cribado poblacional. Any 2011*). **Adicionalment s'hauran de considerar els graus de recomanació i nivells d'evidència que es descriuen a l'apartat 5.2 sobre la base de la literatura i l'experiència de programes ja existents.**

## **criteris que cal complir abans d'iniciar el cribratge d'una malaltia**

### La malaltia

- Ha de ser un problema important de salut.
- L'epidemiologia i la història natural han de ser enteses adequadament i hi ha d'haver un factor o marcador de risc per detectar-la en un període latent o simptomàtic precoç.
- Totes les intervencions primàries cost-efectives han d'haver estat prèviament implementades dins les possibilitats existents.

### La prova de detecció

- Cal una prova de cribratge senzilla, segura, precisa i validada.
- S'ha de conèixer la distribució de valors de la prova a la població i s'ha de definir i consensuar un valor de tall adient.
- La prova ha de ser acceptable per a la població.
- Hi ha d'haver una política consensuada sobre les proves diagnòstiques per als nadons que tinguin un resultat positiu a la prova de cribratge, les opcions disponibles de tractament per als nadons i el consell genètic per a les famílies.

### El tractament

- Hi ha d'haver una intervenció o un tractament per als pacients identificats mitjançant la detecció precoç, amb evidències científiques que el tractament precoç té un resultat millor que el tractament tardà.
- Hi ha d'haver una política consensuada basada en l'evidència que cobreixi aquells nadons als quals s'ha d'oferir tractament. Això inclou evitar la sobremedicalització, que genera ansietat als pares, de les formes de les malalties que no necessàriament requereixen tractament sinó un seguiment prudent.
- Els proveïdors de serveis sanitaris han d'optimitzar el maneig clínic de la malaltia i el resultat abans de formar part del programa de cribratge.



### El programa de cribratge

- Hi ha d'haver evidència d'assaigs aleatoris d'alta qualitat que demostrin que el cribratge és efectiu en la reducció de la morbiditat i la mortalitat. Quan això no sigui possible per raons epidemiològiques o ètiques s'haurà de fer una cerca sistemàtica de l'experiència recollida en la literatura científica per trobar les evidències necessàries.
- Hi ha d'haver evidències que el programa de cribratge complet (prova de detecció/proves diagnòstiques, tractament/intervenció) és clínicament, socialment i èticament acceptable per als professionals de la salut i per als ciutadans.
- Els beneficis del programa de cribratge han de sobrepassar els danys físics o psicològics (causats per la prova de detecció, procediments diagnòstics i tractament).
- Els costos del programa (incloent-hi la prova de detecció, les proves diagnòstiques, el tractament, la gestió, l'entrenament dels professionals i la garantia de qualitat) han de ser econòmicament equilibrats en relació amb la despesa mèdica en el seu conjunt.
- Hi ha d'haver un pla directiu i de monitoratge del programa i un conjunt consensuat d'estàndards de garantia de qualitat.
- Abans de començar el programa han d'estar disponibles les facilitats necessàries: de personal, analítiques, de diagnòstic, de tractament i d'organització.
- S'han d'haver considerat prèviament les altres opcions per al maneig de la malaltia per assegurar que no hi hauria cap altra opció més cost-efectiva.
- S'ha de facilitar informació basada en l'evidència, explicant les conseqüències de la prova, la investigació i el tractament a fi que els participants puguin decidir de manera informada.
- S'han d'anticipar les possibles pressions de la població per ampliar els criteris d'elegibilitat per a malalties relacionades i tenir preparats els arguments científics pertinents per a justificar les decisions.

### **5.2. Graus de recomanació i nivells d'evidència**

El document *Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry*, guia de pràctica clínica de la National Academy of Clinical Biochemistry, estableix que cal que les malalties tinguin una força de recomanació A o B i un nivell d'evidència científica de I o II (Bennett JM et al., 2009; Dietzen DJ et al., 2009). El

document *Programas de cribado neonatal en España. Actualización y propuestas de futuro* (Marín et al., 2009) també adopta aquests criteris i els dona suport.

### Força de recomanació

**Recomanació A:** es recomana fermament la inclusió de la malaltia. Hi ha molta evidència que demostra que es millora la salut de la persona afectada i els beneficis són substancialment superiors als danys.

**Recomanació B:** es recomana la inclusió de la malaltia. Hi ha alguna evidència que demostra que es millora la salut de la persona afectada, i els beneficis són substancialment superiors als danys.

### Nivell d'evidència científica

**Nivell I:** l'evidència inclou resultats consistents d'estudis ben dissenyats i ben realitzats en poblacions representatives.

**Nivell II:** l'evidència és suficient per determinar els efectes, però la fortalesa de les proves és limitada pel nombre, la qualitat i la consistència dels estudis.

Aquests criteris aplicats a la MCF donen com a resultat pel que fa a la inclusió en el cribratge neonatal: **força de recomanació A i nivell d'evidència científica I.**

## 6. Prova pilot de la MCF

Els programes de cribratge neonatal estan evolucionant molt ràpidament en el món occidental per l'ampliació del coneixement sobre les malalties, les millores en el tractament i l'aparició de noves tecnologies que fan possible detectar-les en els primers dies de vida.

La MCF engloba no només l'anèmia falciforme, conseqüència de l'estat homozigot de l'hemoglobinopatia S (HbS), sinó també de la combinació de l'HbS amb altres hemoglobinopaties o gens talassèmics:

**Malaltia de cèl·lules falciformes**

HbSS

HbSC
HbS / $\beta^0$ talassèmia
HbSD <sup>Punjab</sup>
HbSO <sup>Arab</sup>
HbS / $\beta^+$ talassèmia ( $\delta\beta$ , Lepore)
HbS/HbE
HbS/PHHF
HbS/HbX

La detecció precoç de la MCF mitjançant el cribratge neonatal permet reduir la mortalitat des d'un 8% a menys d'un 1%, i augmentar significativament la qualitat de vida del pacient mitjançant una disminució en el nombre i la durada d'ingressos hospitalaris.

En el marc de l'edició del 2009 de La Marató de TV3, després d'una revisió per un comitè científic d'experts internacionals, es va atorgar un finançament al projecte d'investigació «Creació d'una xarxa catalana per al diagnòstic i seguiment clínic de les anèmies rares degudes a hemoglobinopaties majors», coordinat pel doctor Joan Lluís Vives Corrons, cap del Laboratori d'Eritropatologia de l'Hospital Clínic i professor de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona.

En aquest context, el 2012 es va formalitzar un conveni de col·laboració entre l'Agència de Salut Pública de Catalunya i la Fundació Privada Clínic per a la Recerca Biomèdica, per la participació en una prova pilot de cribratge universal als nadons nascuts als quinze centres maternals de Catalunya que participen en la xarxa catalana coneguda com a Catglobin i que són:

- Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- Hospital de la Vall d'Hebron
- Hospital Infantil Sant Joan de Déu
- Hospital Arnau de Vilanova
- Hospital Joan XXIII
- Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- Consorci Sanitari de Mataró
- Hospital de Granollers

- Hospital de Calella
- Mútua de Terrassa
- Hospital Parc Taulí
- Hospital Verge de la Cinta
- Hospital d'Olot
- Hospital del Mar

## 6.1. Objectiu primari

Detecció precoç de la MCF:

- FS: presència d'Hb fetal (HbF) i Hb S en absència d'HbA
- FSC: presència d'HbF, HbS i HbC
- FSD: presència d'HbF, HbS i HbD
- FSE: presència d'HbF, HbS i HbE
- FSA: presència d'HbF, HbS i HbA en menor o igual percentatge relatiu que HbS
- FSX: presència d'HbF, HbS i qualsevol altra hemoglobinopatia estructural

## 6.2. Objectius secundaris

1. Detecció precoç d'altres trastorns de la Hb amb significació clínica
  - F: presència d'HbF i absència d'HbA
  - FAHbBart/HbH: presència d'HbF, HbA i HbBarts/HbH
  - FE: presència d'HbE en absència d'HbA
  - FEA: presència d'HbF, HbE i HbA en menor percentatge relatiu que HbE
2. Identificació de síndromes amb expressió clínica generalment benigna, homozigots o doble heterozigots
  - FC: presència d'HbF en absència d'HbA
  - FD: presència d'HbF en absència d'HbA
  - FCD: presència d'HbF, HbC i HbD
  - FCE: presència d'HbF, HbC i HbE
  - FDE: presència d'HbF, HbD i HbE

3. Identificació de portadors en estat heterozigot d'alguna variant estructural de l'hemoglobina
  - FAS: presència d'HbF, HbA i HbS
  - FAC: presència d'HbF, HbA i HbC
  - FAD: presència d'HbF, HbA i HbD
  - FAE: presència d'HbF, HbA i HbE
  - FAX: presència d'HbF, HbA i qualsevol altra hemoglobinopatia estructural
4. Estudis familiars: identificació de parelles de risc i consell genètic
5. Educació sanitària a l'atenció primària

### 6.3. Metodologia

- El cribratge neonatal de la MCF es realitza a partir de la mostra de sang obtinguda per punció del taló en el marc del PDPN a Catalunya. Es lliura un full informatiu addicional juntament amb la informació del PDPN.
- Les mostres de taló s'analitzen mitjançant la tècnica analítica de cribratge HPLC al laboratori de cribratge neonatal de la Secció d'Errors Congènits del Metabolisme del Servei de Bioquímica i Genètica Molecular de l'Hospital Clínic de Barcelona.
- Els resultats positius del cribratge neonatal són comunicats de manera immediata al neonatòleg/pediatre de referència de cada centre.
- La confirmació dels casos positius es realitza al laboratori d'Eritropatologia de l'Hospital Clínic de Barcelona mitjançant proves fenotípiques i de caracterització genètica.
- Es requereix un neonatòleg/pediatre a cada centre participant que es responsabilitzi de coordinar els estudis de confirmació diagnòstica i el seguiment dels nadons identificats mitjançant el cribratge:
  - Programar una primera visita del pacient, la mare i el pare (opcionalment, dels germans)

- Registrar les dades del pacient i familiars a la pàgina web del Catglobin ([www.catglobin.cat](http://www.catglobin.cat)) i disposar de la signatura de consentiment informat
- El pediatre de cada centre participant ha d'iniciar el tractament precoç en aquells nadons amb confirmació diagnòstica de MCF i realitzar el seguiment clínic del pacient, que essencialment consisteix a:
  - Iniciar la profilaxi antibiòtica amb **penicil·lina oral**.
  - Iniciar el calendari d'**immunitzacions** sense retards i afegir-hi la vacuna antipneumocòccica (Prevenar 13).
  - Opcionalment, iniciar la suplementació amb **àcid fòlic**.

## 6.4. Resultats

Des de l'inici de la prova pilot de la MCF l'1 de març de 2013 fins el 28 de febrer de 2014 s'han analitzat **26.971 nadons**. En tots els casos inclosos en la prova pilot, l'excedent de mostra de taló del PDPN ha estat suficient per realitzar el cribratge de la MCF i les confirmacions necessàries.

S'han detectat 10 casos de MCF, la qual cosa correspon a una prevalença d'1/2.697 nadons (0,037%), 2 casos de beta talassèmia major amb una prevalença d'1/13.486 nadons (0,007%), 14 casos sospitosos d'alfa talassèmia (Hb Barts) amb una prevalença d'1/1.927 nadons (0,052%), 4 casos de síndromes benignes amb una prevalença d'1/6.743 nadons (0,015%) i 323 casos de portadors en estat heterozigot d'alguna variant de l'hemoglobina amb una prevalença d'1/84 nadons (1,198%). Els resultats obtinguts es resumeixen a la taula 3.

**Taula 3. Prevalença en néixer de MCF i de portadors**

Fenotips	Nombre total	Percentatge %	Prevalença
<b>Malaltia cèl·lules falciformes</b>			
FS - Malaltia cèl·lules falciformes	8	0,030	1/3.372
FSa - Malaltia cèl·lules falciformes	1	0,004	1/26.972
FSC - Malaltia de cèl·lules falciformes	1	0,004	1/26.972
<b>Total- Malaltia cèl·lules falciformes</b>	<b>10</b>	<b>0,037</b>	<b>1/2.697</b>
<b>Síndromes talassèmics</b>			
F – beta talassèmia major	2	0,007	1/13.486
FA - Barts* - alfa talassèmia	14	0,052	1/1.927

<b>Total- síndromes talassèmics</b>	<b>16</b>	<b>0,059</b>	<b>1/1.686</b>
<b>Síndromes benignes</b>			
FDA	2	0,007	1/13.486
FCA	2	0,007	1/13.486
<b>Total síndromes benignes</b>	<b>4</b>	<b>0,015</b>	<b>1/6.743</b>
<b>Portadors heterozigots</b>			
FAS - Tret falciforme	234	0,868	1/115
FAC	60	0,222	1/450
FAD	6	0,022	1/4.495
FAE	8	0,030	1/3.372
FAX beta	8	0,030	1/3.372
FAX alfa	7	0,026	1/3.853
<b>Total- Portadors heterozigots</b>	<b>323</b>	<b>1,198</b>	<b>1/84</b>

FS: Presència d'Hb Fetal i Hb S en absència de HbA; FSa: Presència d'Hb Fetal, Hb S i HbA (HbS>HbA); FSC: Presència d'HbFetal, HbS i HbC; F: Presència d'Hb Fetal en absència d'Hb A; FA-Barts: Presència d'Hb Fetal, HbA i Hb Barts; FAS: Presència d'Hb Fetal, HbA i HbS; FAC: Presència d'Hb Fetal, HbA i HbC; FAD: Presència d'Hb Fetal, HbA i HbD; FAE: Presència d'Hb Fetal, HbA y HbE; FAX beta: Presència d'HbFetal, HbA i hemoglobinopatia estructural de cadena beta; FAX alfa: Presència d'HbFetal, HbA i hemoglobinopatia estructural de cadena alfa.

Cal destacar que 4 dels 10 casos detectats amb MCF, és a dir, el 40% dels casos, van néixer a l'Hospital Arnau de Vilanova. Les prevalences superiors a l'1%, per al tret falciforme les trobem a l'Hospital Sant Jaume d'Olot, a l'Hospital Arnau de Vilanova, a l'Hospital de Granollers, a l'Hospital de Mataró, a l'Hospital del Mar i a l'Hospital Joan XXIII de Tarragona.

La distribució dels casos de MCF i tret falciforme segons els centres hospitalaris es mostra a la taula 4

**Taula 4. Distribució dels casos de MCF i tret falciforme segons els centres hospitalaris**

Centres hospitalaris	Nombre de nadons analitzats	Malaltia cèl·lules falciformes		Tret falciforme		
		MCF	%	FAS*	%	Prevalença
Hospital Clínic de Barcelona	3.183	0	0,000	21	0,660	1/152
Hospital del Mar	1.379	0	0,000	15	1,088	1/92
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	1.559	1	0,064	13	0,834	1/120
Hospital de la Vall d'Hebron	2.903	0	0,000	30	1,033	1/97
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	1.464	0	0,000	4	0,273	1/366
Hospital Sant Jaume de Calella	966	1	0,104	10	1,035	1/97

Hospital Infantil Sant Joan de Déu	3.265	0	0,000	12	0,368	1/272
Hospital de Granollers	1.770	0	0,000	23	1,299	1/77
Consorci sanitari de Mataró	1.267	0	0,000	19	1,500	1/67
Hospital Parc Taulí de Sabadell	2.367	2	0,084	20	0,845	1/118
Mútua de Terrassa	1.300	0	0,000	7	0,538	1/186
Hospital Sant Jaume d'Olot	403	1	0,248	5	1,241	1/81
Hospital Arnau de Vilanova	2.644	4	0,151	39	1,513	1/66
Hospital Joan XXIII de Tarragona	1.441	1	0,069	15	1,041	1/96
Hospital Verge de la Cinta	1.060	0	0,000	1	0,094	1/1.060
<b>Total</b>	<b>26.971</b>	<b>10</b>	<b>0,037</b>	<b>234</b>	<b>0,871</b>	<b>1/115</b>

\* FAS: presència d'HbF, HbA i HbS

Aquests resultats pertanyen a la població neonatal de l'àrea d'influència dels hospitals participants en la prova pilot, que presenta un percentatge de població de risc per la MCF superior a la població global neonatal de Catalunya.

Per tal d'extrapolar aquests resultats a la població global del mateix període de l'estudi, s'han establert cinc grups de pacients segons l'origen matern d'aquells nadons que han presentat alguna hemoglobinopatia a l'estudi pilot. Els resultats obtinguts es mostren a la taula 5.

**Taula 5. Extrapolació dels casos de MCF i tret falciforme segons l'origen de la mare**

Procedència de la mare	Nadons analitzats	Malaltia cèl·lules falciformes		Tret Falciforme		
		MCF	%	FAS*	%	Prevalença
Europa	51.982	0	0,000	140,02	0,269	1/371
Nord d'Àfrica	6.378	0	0,000	47,37	0,743	1/135
Sud del Sàhara	1.158	16,57	1,431	184,10	15,898	1/6
Àsia	2.303	0	0,000	0	0,000	-
Amèrica del Centre i del Sud	5.607	1,84	0,033	110,6	1,973	1/51
Desconegut	1.063	0	0,000	16,39	1,542	1/65
<b>TOTAL</b>	<b>68.491</b>	<b>18,41</b>	<b>0,027</b>	<b>498,48</b>	<b>0,728</b>	<b>1/137</b>

\* FAS: presència d'HbF, HbA i HbS

El nombre de nadons afectats amb MCF i de portadors afectats amb HbS en aquest període de temps és de 18,41 nadons i de 498,48 nadons, respectivament. El nombre total de nadons nascuts a Catalunya en el període de la prova pilot és de 71.975. D'acord amb aquests



resultats, la prevalença estimada de MCF a la població neonatal de Catalunya és d'1 de cada 3.909 nadons, i la prevalença estimada del tret falciforme és d'1 de cada 144 nadons.

## 6.5. Conclusions

- D'acord amb aquests resultats preliminars, la **prevalença estimada a la població neonatal de Catalunya per la MCF és d'1 de cada 3.909 nounats (0,026%)**. Aquesta prevalença situa la MCF com la segona malaltia més prevalent de les actualment incloses al PDPN.
- El nombre anual de casos esperats per la MCF i pel tret falciforme és de 19 nadons afectats i de 499 nadons afectats, respectivament.
- La prevalença, tant de la MCF com del tret falciforme, varia en funció del centre hospitalari, i mostra una distribució heterogènia de la HbS en l'àrea sanitària de Catalunya.
- La implementació del cribratge de la MCF en el PDPN no requereix l'obtenció de mostra addicional.
- La metodologia analítica utilitzada és una metodologia robusta i adaptada al rendiment propi d'un programa de cribratge neonatal. El sistema ha demostrat una capacitat total per quantificar les hemoglobines F, A, S i la resta de variants de l'hemoglobina. La reproductibilitat ha estat molt bona en totes les mostres en què ha estat necessari repetir l'anàlisi per confirmar el resultat. L'anàlitzador Variant NBS està dotat d'un mostrejador amb capacitat per a quatre plaques de 96 pouets cadascuna. La velocitat d'anàlisi per mostra és d'aproximadament 3 minuts. No s'ha detectat contaminació entre mostres consecutives. La sensibilitat analítica és alta i permet detectar concentracions d'hemoglobina inferiors al 0,5%. L'aparell disposa d'una aplicació informàtica que assigna automàticament un fenotip en concret als resultats de cada pacient (FA, FAS, FS, FSC, etc.) i l'únic element en què s'han detectat problemes tècnics durant la prova pilot ha estat el mostrejador, els quals han estat solucionats per l'empresa propietària de l'equip.

## 7. Proposta d'inclusió de la MCF en el Programa de detecció precoç neonatal

D'acord amb l'evidència científica, dels resultats obtinguts en la prova pilot de la MCF en 15 centres maternals de Catalunya, els resultats dels estudis realitzats a Europa i als Estats Units d'Amèrica i la incorporació de la MCF dins del Programa poblacional de cribratge neonatal de malalties metabòliques de la cartera comuna bàsica de l'SNS, es proposa la inclusió del cribratge neonatal de la MCF dins del PDPN de Catalunya.

## 8. Aspectes ètics i legals

- **El cribratge de la malaltia ha de ser acceptable des d'un punt de vista sanitari, social i ètic**

Sanitàriament el cribratge neonatal de la MCF es considera una intervenció eficaç, ja que la detecció precoç i el tractament preventiu abans que es manifesti la malaltia millora la supervivència i el pronòstic dels infants afectats.

Socialment és majoritàriament ben acceptat pels pares per aquests factors mèdics i també per factors psicològics ja que són informats, acollits i atesos pel sistema sanitari de manera immediata.

L'impacte del diagnòstic d'una malaltia genètica en el context del cribratge neonatal és considerable, però no més que quan es diagnostica segons la clínica. Les necessitats de consell genètic han d'estar cobertes.

El mètode de cribratge no té pràcticament falsos positius; per tant, no genera estrès en aquest sentit. Els resultats positius requereixen altres proves confirmatòries que també són necessàries per al pronòstic de la malaltia i establir quin ha de ser el millor maneig del nadó. La bona informació i comunicació entorn de les proves complementàries i el seguiment disminueixen el risc d'ansietat dels pares.

➤ **Els aspectes ètics són múltiples i concerneixen en primer lloc al nadó, però també als seus pares, entorn familiar i a la societat en general**

El cribratge neonatal de la MCF respecta en general els principis ètics relatius al cribratge neonatal (Pàmpols et al., Comité de Ética del IIER, 2010; ESHG, 2003; The changing moral focus of newborn screening, 2008; Hodge, 2004). Però cal destacar tres aspectes ètics i socials que poden presentar conflictes de valors (Avard et al., 2006): la detecció incidental de portadors, el cribratge selectiu o universal, la necessitat de considerar tots els agents implicats.

**a) La detecció incidental de portadors**

El fet que a més dels nadons afectats se n'identifiquin també de portadors és l'aspecte èticament més crític del cribratge neonatal de la MCF.

La generació de resultats de portadors és incidental respecte l'objectiu primari del programa que és millorar la salut del nadó, però el mètode tècnicament millor per al cribratge els detecta inevitablement, de fet es calculen entre 17 i 100 portadors per cada nadó afectat (Laird et al., 1996). En la prova pilot de la MCF que presentem en aquest informe són 25 portadors FAS per cada nadó afectat.

Aquesta informació ofereix la possibilitat d'estendre a la família les proves genètiques i el consell genètic de cara a les opcions reproductives, ja que si el nadó n'és portador un o ambdós progenitors ho són, per tant és una informació útil per als pares.

Tot i que també s'han qüestionat els beneficis reproductius reals perquè, després de dues dècades de cribratge als EUA, no s'ha demostrat que la freqüència de MCF entre els nadons hagi disminuït (Friedman, 2012).

En qualsevol cas, la comunicació és rellevant pel dret dels pares a conèixer la informació que descobreixen els proveïdors de serveis sanitaris relativa al seu infant.

Ocultar els resultats als pares és una posició paternalista que els atribueix una incapacitat per al maneig d'informació sanitària important i viola el seu dret a l'autonomia, per això hi ha un consens general en el fet que la informació s'ha d'oferir i que no seria ètic ocultar el resultat als pares.

Però aquesta decisió no està exempta de dilemes ètics:

El debat se centra en el potencial desacord entre els drets del nadó i els drets dels seus pares respecte al coneixement d'aquesta informació i els beneficis i riscos de la revelació.

Hi ha un consens important de no aplicar proves genètiques a menors si no és en benefici directe per a la seva salut (Borry et al., 2009; Genetic testing in asymptomatic minors, 2009).

Mentre que la identificació de portadors és beneficiosa per als pares, el moment del naixement és en general considerat un mal moment per comunicar aquesta informació.

No té implicacions per a l'atenció mèdica immediata del nadó i no li serà útil fins que arribi a l'edat reproductiva, però no tenim la certesa que aquesta informació serà recordada per la família de l'infant i se li donarà de manera adequada i en el moment adient.

Es vulnera el dret a no saber del nadó respecte a la informació genètica i el dret a decidir quan en sigui capaç, si vol sotmetre's o no a una prova genètica. Un dret que està cada cop més reconegut èticament i legalment (inclòs a la Llei 14/2007, de 3 de juliol, de recerca biomèdica).

Com a desavantatges addicionals s'han esmentat l'afectació de l'autoestima, l'impacte en la percepció que la família té del nadó, una medicalització excessiva, el risc de la síndrome de l'infant vulnerable, l'ansietat, el sentiment de culpa dels pares per haver transmès la malaltia, les possibles conseqüències discriminatòries o estigmatitzadores pel fet de ser portador i la detecció d'una paternitat discordant (Comité Consultif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé, 2007; Hayems et al., 2008).

Comunicar el resultat als pares compulsivament també és una posició paternalista que infringeix el seu dret moral a no saber; de fet, el desig de conèixer i gestionar els riscos reproductius no és universal. Si els pares volen conèixer els seus riscos reproductius, han de cercar la informació de manera independent i motivats pels seus propis valors i prioritats.

Per conjugar tots els drets i també els beneficis i danys, una opció és informar els pares abans d'accedir al cribratge de la possibilitat de descobrir incidentalment l'estat heterozigot i el que significa i invitar-los a decidir si volen conèixer o no el resultat. Amb aquest objectiu es pot incloure una pregunta específica en el consentiment informat (Pàmpols et al., 2010), tot i que la realitat és que molts programes de cribratge neonatal es realitzen sense que se signi un consentiment. A Catalunya s'ha optat per una participació informada dels pares amb un consentiment passiu, però, si els pares ho volen, poden refusar el programa; per tant, generar

un document de consentiment introduiria canvis organitzatius importants. No obstant això, introduir un advertiment genèric de la detecció incidental de l'estat heterozigot i que si no expressen la seva disconformitat els serà comunicat, seria relativament senzill i compliria una recomanació important de respecte pels drets dels pares, ja que, tot i que la malaltia que més es detecta és la MCF, també hi ha casos d'altres malalties com la FQ i més rarament la MCAD o d'altres.

Els dilemes plantejats són difícils de resoldre des de la bioètica tradicional orientada clínicament, per això s'ha proposat considerar un marc específic d'ètica de salut pública que considera els imperatius morals associats amb l'exercici de l'autoritat col·lectiva per perseguir els beneficis de la salut pública i maximitzar els beneficis preventius del programa (Miller, Robert, Hayeems, 2009).

És cert que aplicant els mateixos principis ètics, diferents societats poden arribar a diferents conclusions, per això en el document d'opinió del Grup d'Experts de Cribratge Neonatal (Cornel et al., 2012; Cornel et al., 2013) es recomana que:

- S'ha de donar als pares la possibilitat de ser informats de qualsevol troballa inesperada que sigui rellevant, dins dels límits de les regulacions legals, protecció de dades individuals i dret a la privacitat.
- En el debat sobre les troballes inesperades s'han pres posicions diferents. És necessari que els països desenvolupin polítiques i legislació si s'escau. I es facin públiques.
- En el que fa referència a informació inesperada però rellevant per a la salut del nadó o de la mare, s'ha de donar als pares la possibilitat de ser informats. Referent a la informació sobre l'estat de portador és necessari que cada país prengui una decisió específica d'acord amb les regulacions pròpies ja que la informació és important principalment per a les decisions reproductives dels pares però no directament per a la salut del nadó.

A Espanya, les regulacions legals que afecten el cribratge neonatal són les que estableix la Llei 14/2007 de recerca biomèdica en el títol V "Anàlisis genètiques, mostres biològiques i biobancs"; capítol II "Anàlisis genètiques i tractament de dades genètiques de caràcter personal"; article 54 "Cribratge genètic", i a més aplica el règim establert per a les anàlisis genètiques a les proves de cribratge. La comunicació de l'estat heterozigot del nadó als pares no entraria en conflicte amb la llei, si bé caldria advertir en la informació als pares de la

possibilitat de detectar l'estat heterozigot en nadons sans i que poden refusar la informació, si volen, a fi de respectar el seu dret a no saber que sí que hi és previst. La llei estableix que el programa de cribratge ha de ser revisat pel comitè d'ètica que pot aprovar, a més, que el consentiment no sigui escrit sinó verbal si es compleixen els requisits adients.

En qualsevol cas, la identificació de portadors sans ha d'anar acompanyada de consell genètic, tal com es recull en diversos documents com en el Protocol addicional a la Convenció sobre drets humans i biomedicina del Consell d'Europa i en la Llei 14/2007 de recerca biomèdica.

La informació que es transmeti als pares per a la interpretació del significat de portador s'ha de sospesar curosament. Cal fer èmfasi en el fet que el nadó serà sempre un portador sa, però també cal admetre que poden experimentar problemes en situacions excepcionals d'hipòxia (alguns portadors heterozigots poden tenir hematúria, infarts esplènics i risc de mort sobtada associada a la hipòxia greu, a l'exercici físic extrem i a la deshidratació). El programa de cribratge neonatal del Regne Unit recomana que els pares alertin els serveis de salut quan es prevegi una intervenció quirúrgica amb anestèsia general.

**Taula 6. Actuació dels programes europeus respecte a la informació dirigida als pares dels portadors**

País	Informe portador HbS clínicament rellevant	Circuit
Regne Unit	Sí	Unitat de seguiment – Identificació de parelles de risc (Streetly, 2009)
Holanda	Sí	Unitat de seguiment – Identificació de parelles de risc (Giordano, 2009)
Bèlgica	Sí	Carta dirigida al pediatre (Gulbis, 2009)
França	Sí	Carta dirigida als pares (Bardakdjian-Michau, 2009)
Alemanya	No per llei estatal*	(Lobitz, 2014)

\* Abans del 2009 s'informaven (Dickerhoff, 2009)

**b) El cribratge selectiu en nadons amb risc o bé el cribratge universal a tots els nadons**

La MCF afecta principalment població d'origen Africà, però també és prevalent en població Caribenya, d'Amèrica del Sud i Central i de la Índia. En població caucàsica, en canvi, la prevalença és molt baixa; per tant, es podria plantejar l'oportunitat d'un cribratge selectiu només per a nadons amb antecedents de risc a causa de la procedència dels progenitors.

La decisió d'oferir el cribratge només a nadons amb risc, o bé universalment a tots els nadons, ha de tenir en compte el principi d'equitat, el risc de discriminació i també el cost-efectivitat que té implicacions ètiques quan s'utilitzen els recursos públics.

En el primer supòsit, el selectiu, podria considerar-se que tindriem un cost-efectivitat millor, però saber si el nadó compleix uns criteris d'inclusió preestablerts és difícil en les nostres societats multiètniques i multiculturals. A més, constitueix en si mateix un cribratge d'entrada al programa amb falsos positius, i el que és més important, amb falsos negatius (Wald, 2006). De fet, s'estima que en el cribratge prenatal d'heterozigots hi ha un 20% de risc de classificació incorrecta per etnicitat (Aspinall et al., 2003). D'altra banda, encara que la prevalença sigui molt menor en caucàsics, també hi pot haver infants afectats que es veurien privats dels beneficis d'un cribratge que és considerat una intervenció eficaç amb la qual cosa es vulnera el principi d'equitat.

El criteri d'exclusió per baixa prevalença és, a més, moralment injustificable quan en els programes actuals s'inclouen malalties amb molt més baixa prevalença, quan la intervenció és efectiva.

L'adopció d'un cribratge selectiu també té costos d'organització i costos sanitaris a causa dels falsos negatius en l'accés al programa i els nadons afectats caucàsics que no seran detectats.

Per aquestes raons el cribratge universal de la MCF és l'adoptat majoritàriament.

### **c) La necessitat de considerar el paper de tots els agents implicats**

Incloent els pares, a fi d'assolir els beneficis predictius i preventius addicionals del cribratge neonatal de la MCF, tenint en compte els recursos educatius i informatius que caldrà implementar.

La identificació de la malaltia del nadó obliga la família a romandre al país on han emigrat perquè els ofereix les millors possibilitats de tractament i, com a conseqüència, es modifiquen

els lligams entre la família i la seva comunitat d'origen, ja que tracten de confiar i adaptar-se als serveis de salut pública del país d'adopció.

Les decisions reproductives es veuen influenciades per raons culturals i religioses que poden incidir en les peticions de diagnòstic prenatal, i el consell genètic ha de tenir en consideració el possible risc d'estigmatització de les mares heterozigotes per les seves creences religioses i cultura (Montalembert et al., 2005).

## 9. Avaluació d'implementar la MCF dins del Programa de detecció precoç neonatal

Per poder avaluar l'eficàcia i la qualitat de la implementació de la MCF en el PDPN proposem implementar un sistema d'indicadors anuals que ens permeti aplicar estratègies de millora a curt i mitjà termini. A més de la importància de valorar l'anàlisi cost-benefici-satisfacció, caldria avaluar, de forma essencial, els indicadors de processos i de resultats que estan ben definits en el sistema informàtic del cribratge neonatal i d'altres que són importants per mesurar la qualitat global del programa:

### ➤ Indicadors de processos

#### **Indicadors de qualitat preanalítica:**

- Temps mitjà d'extracció de la mostra des del naixement.
- Temps mitjà d'arribada de la mostra al laboratori de cribratge.
- Nombre de mostres no idònies.
- Ràtio de targetes mal emplenades: nombre total / nombre de defectuoses.
- Nombre de segones mostres per a cada malaltia.

#### **Indicadors de qualitat analítica:**

- Participació en programes d'avaluació externa de la qualitat.
- Certificació del laboratori segons normatives internacionals.



### **Indicadors de qualitat postanalítica:**

- Taxa de falsos positius (FP) i de falsos negatius (FN).
- Temps de lliurament del resultat de la prova de cribratge.
- Temps de lliurament de les proves diagnòstiques de segon nivell.

### ➤ Indicadors de programa

#### **De procés:**

- Cobertura.
- Temps mitjà des del naixement fins arribar al diagnòstic definitiu.
- Temps mitjà des del naixement fins a l'inici del tractament.

#### **De resultats, per a la MCF:**

- Taxa de detecció (nombre de nadons amb resultat positiu / nombre de nadons que han participat en el cribratge).
- Taxa de diagnòstic (nombre de nadons diagnosticats / nombre de nadons que han participat en el cribratge).
- Taxa de diagnosticats sobre el total de nadons a Catalunya (nombre de nadons diagnosticats / nombre de nadons nascuts a Catalunya).

## **10. Calendari**

El fet que estiguem realitzant una prova pilot de cribratge neonatal universal de la MCF als quinze centres maternals de Catalunya que formen part de Catglobin ha permès observar i reconduir la metodologia de treball, la gestió de les mostres, la funcionalitat de la tècnica analítica i la gestió dels nadons diagnosticats definitivament, l'aplicació del tractament precoç i el seguiment acurat d'aquests nadons.

Es preveuen sis mesos de prova pilot amb la implementació completa de tots els nadons que neixen a Catalunya seguint el calendari establert a l'informe de revisió del Programa de cribratge neonatal a Catalunya per a la primera fase de l'ampliació del Programa.

## **Segona fase (sis mesos): malaltia de cèl·lules falciformes**

- 1r mes. Infraestructura i formació:
  - Condicionament d'espai.
  - Instal·lació dels equips.
  - Coneixement i entrenament tecnològic.
  - Adaptació del programa informàtic Nadons al nou contingut del cribratge.
  
- 2n mes. Processament de mostres per tal de:
  - Documentar i resoldre incidències.
  
- Del 3r al 6è mes:
  - Anàlisi de les MCF detectades.
  - Anàlisi d'altres hemoglobines patològiques. Decisió de consens sobre aquestes.
  - Documentació i resolució de noves incidències.
  
  - Adaptació dels informes de comunicació de resultats, als pares i institucions, a la nova incorporació al programa.
  - Reorganització de tasques i circuits del laboratori de cribratge neonatal.
  - Decisió sobre la data d'inici del programa amb lliurament de resultats.

## 11. Referències bibliogràfiques

Additional protocol to the convention on human rights and biomedicine, concerning genetic testing for health purposes. Strasbourg 27.XI. 2008.

Ameisen JC, Fischer A, Grimfeld A, Kordon C, Le Coz P, Lepasant JA (ponent). Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. Avis N° 97. Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocitose). 2007.

American College of Medical Genetics. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system, 2005.

Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp I, 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 Apr;86(4):317-9.

Andermann A, Blancquaert I, Déry V. Genetic screening: a conceptual framework for programmes and policy-making. J Health Serv Res Policy. 2010 Apr;15(2):90-7.

Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Costea I. Guiding policy decisions for genetic screening: developing a systematic and transparent approach. Public Health Genomics. 2011;14(1):9-16.

Aspinall PJ, Dyson SM, Anionwu EN. The feasibility of using ethnicity as a primary tool for antenatal selective screening for sickle cell disorders: pointers from research evidence. Soc Sci Med. 2003 Jan;56(2): 285-97.

Avard D, Kharaboyan L, Knoppers B. Newborn screening for sickle cell disease: socio-ethical implications. A: Mc Lean SAM. editor. First do no harm: law, ethics and healthcare. Aldershot: Ashgate Publishing Ltd; 2006. 495-509.

Bardakdjian-Michau J, Bahuau M, Hurtrel D, Godart C, Riou J, Mathis M, Goossens M, et al. Neonatal screening for sickle cell disease in France. J Clin Pathol. 2009;62:31-3.

Bayli MA, Murray TH. Ethics, evidence, and cost in newborn screening. Hastings Cen Rep. 2008;38:23-31.

Borry P, Evers-Kieboomms G., Cornel M.C., Clarke A., Diericks K. on behalf of the Public and Professional Policy Committee (PPPC) of the European Society for Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. 2009;17:720-1.

Cabot Dalmau A, Casado Toda M, Barberán Pérez J, et al. Screening neonatal de drepanocitosis en el Consorci Sanitari de Mataró: justificación y primeros resultados. An Esp Pediatr. 1998;49(2):157-60.

Cela de Julián E, Dublín Iñiguez E, Guerrero Soler M, et al. Evaluation of systematic neonatal screening for sickle cell diseases in Madrid three years after its introduction. *An Pediatr.* 2007;66(4):382-6.

Comité Consultif National d'Étique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. Avis N° 97. Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose). 2007.

Charter of fundamental rights of the European Union, 2000. Disponible a: [http://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text\\_en.pdf](http://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_en.pdf)

Eurohealth Volume 16 Number 1, London. School of Economics - Health and Social Care, 2010, Pace, P., London School of Economics, What can be done in EU member states to better protect the health of migrants?, 2010. Disponible a: <http://www2.lse.ac.uk/LSEHealthAndSocialCare/pdf/eurohealth/VOL16No1/Pace.pdf>

Cornel M, Rigter T, Weinreich S, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M, Gerard Loeber J, Rupp K, Taruscio D, Vittozzi L. *Newborn screening in Europe. Expert opinion document.* Final 28/08/2011. Disponible a: [http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Expert\\_opinion\\_document\\_on\\_NBS\\_20120108\\_FIN\\_AL.pdf](http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Expert_opinion_document_on_NBS_20120108_FIN_AL.pdf)

Cornel M, Rigter T, Weinreich S, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M, Gerard Loeber J, Rupp K, Taruscio D, Vittozzi L. A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an expert opinion document. *Eur J Hum Genet.* 2013:1-6.

Dickerhoff R, Genzel-Boroviczeny O, Kohne E. Haemoglobinopathies and newborn haemoglobinopathy screening in Germany. *J Clin Pathol.* 2009;62:34.

De Montalembert M, Bonnet D, Lena-Russo D, Briard ML. Ethical aspects of neonatal screening for sickle cell disease in Western European countries. *Acta Paediatr.* 2005;94(5):528-30.

Downs SM, van Dyck PC, Rinaldo P, McDonald C, Howell RR, Zuckerman A, Downing G. Improving newborn screening laboratory test ordering and result reporting using health information exchange. *J Am Med Inform Assoc.* 2010;17:13-8.

Downing M, Pollitt R. Newborn bloodspot screening in the UK-- past, present and future. *Ann Clin Biochem.* 2008;45:11-7.

ENERCA, TIF Group of Experts. Health and Migration Policy Perspectives. Haemoglobinopathies on the move. Is Europe ready?. Burson-Marsteller Brussels; 2013.

ESHG. Population genetic screening programmes: technical, social and ethical issues. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2003;11, Suppl2, S5-S7. doi: 10.1038/sj/ejhg.5201112

Espada M, Elorduy J, Valle A, Marcos E. Early detection of sickle cell anemia and others haemoglobinopathies in neonates in the Basque country. Pilot study in anonymous not related population. The 6th ISNS European Regional Meeting; 2009.

Modell B, Darlison M, Birgens H, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67:39-69. Disponible a: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/00365510601046557>

EUCERD. New born screening in Europe. Opinion of the EUCERD on potential areas for European collaboration. Juliol 2013.

Pace, P. What can be done in EU Member States to better protect the health of migrants? London School of Economics – Health and Social Care. *Eurohealth* 2010;vol 16:number 1. Disponible a: <http://www2.lse.ac.uk/LSEHealthAndSocialCare/pdf/eurohealth/VOL16No1/Pace.pdf>

Friedman Ross L. Newborn screening for sickle cell diseases: whose reproductive benefit? *Eur J Hum Genet.* 2012;20:484-85.

European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17:720-1.

Giordano PC. Starting neonatal screening for haemoglobinopathies in The Netherlands. *J Clin Pathol.* 2009;62:18-21.

Gulbis B, Cotton F, Ferster A, Ketelslegers O, Dresse MF, Rongé-Collard E, Minon JM, Lé PQ, Vertongen F. Neonatal haemoglobinopathy screening in Belgium. *J Clin Pathol.* 2009;62:49-52.

Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86:480-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647473/pdf/06-036673.pdf>

Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ, Khoury MJ. Population screening for genetic disorders in the 21st century: evidence, economics, and ethics. *Public Health Genomics.* 2010;13:106-15. doi: 10.1159/000226594

Gulbis B. Neonatal Screening for haemoglobinopathies in the European Union. *ENERCA News.* Febrer 2008. Disponible a: [www.enerca.org](http://www.enerca.org)

Hayeems RZ, Bytautas JP, Miller FA. A systematic review of the effects of disclosing carrier results generated through newborn screening. *J Genet Couns.* 2008;17:538-49.

Hodge JG. Ethical issues concerning genetic testing and screening in public health. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;125C:66-70.

Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para el cribado neonatal. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología.

Informe de revisió del Programa de cribratge neonatal de metabolopaties congènites a Catalunya. Antecedents i proposta d'ampliació. Agència de Salut Pública de Catalunya.

Disponible a:  
[http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes\\_de\\_salut/Salut\\_maternoinfantil/documentacio/arxius/cribratge\\_neonatal\\_metabolopaties.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Salut_maternoinfantil/documentacio/arxius/cribratge_neonatal_metabolopaties.pdf)

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). World Health Organization, 2010. Disponible a:  
<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/D55>

Jané M, Prats R, Plasència A. Educació maternal. Preparació per al naixement. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, 2009. Disponible a:  
[http://www20.gencat.cat/docs/salut/Home/Ambits%20tematic/Linies%20dactuacio/Model\\_assis\\_tencial/Ordenacio\\_cartera\\_i\\_serveis\\_sanitaris/Pla\\_estrategic\\_dordenacio\\_maternoinfantil\\_i\\_atencio\\_salut\\_sexual\\_i\\_reproductiva/Material\\_de\\_suport/Documents/matern\\_educ\\_cat.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/salut/Home/Ambits%20tematic/Linies%20dactuacio/Model_assis_tencial/Ordenacio_cartera_i_serveis_sanitaris/Pla_estrategic_dordenacio_maternoinfantil_i_atencio_salut_sexual_i_reproductiva/Material_de_suport/Documents/matern_educ_cat.pdf)

Jané M, Vidal MJ, Tomás Z. Indicadors de salut perinatal a Catalunya. Any 2012. Barcelona: Agència de Salut Pública de Catalunya, 2013. Disponible a:  
[http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes\\_de\\_salut/Salut\\_maternoinfantil/indicadors/indicadors\\_maternoinfantil\\_2012\\_complet.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Salut_maternoinfantil/indicadors/indicadors_maternoinfantil_2012_complet.pdf)

Laird L, Dezateux C, Anionwu EN. Neonatal screening for sickle cell disorders: what about the carrier infants? *BMJ*. 1996;313:407-11.

Lobitz S, Frömmel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O. Incidence of sickle cell disease in an unselected cohort of neonates born in Berlin, Germany. *Eur J Hum Genet*. 2014. doi: 10.1038/ejhg.2013.286

WHO-TIF meeting. Management of haemoglobin disorders: report of joint. Nicòsia, Xipre: novembre, 2007. Disponible a: [http://www.who.int/genomics/WHO-TIF\\_genetics\\_final.pdf](http://www.who.int/genomics/WHO-TIF_genetics_final.pdf)

Mañú Pereira M. Aportación al estudio de las anemias hereditarias en Cataluña: impacto de la inmigración. Barcelona: Universidad de Barcelona, 2009 [Tesis doctoral].

Mañú Pereira M, Corrons JL. Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):22-5

Mañú Pereira M, Cabot A, Martínez A, Sitjà E, Cararach V, Sabrià J, Boixadera J, Teixidor R, Bosch A, Vives-Corrns JL, et al. Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en Cataluña. Estudio molecular de la anemia falciforme asociada a alfatalasemia y déficit de G6PD. *Med Clín*. 2007;129(5):161-4.

Mañú Pereira M, Maya A, Cararach V, Sabrià J, Boixadera J, Quintó L, Vives-Corrns JL. Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en Cataluña. Estudio piloto en población anónima no relacionada. *Med Clín*. 2006;126(8):281-5.

Marín JL, Aldamiz L, Castiñeiras D, et al. Programas de cribado neonatal. Documento de consenso. España, 2009. [Document de consens redactat sota els auspicis de l'Associació Espanyola per a l'Estudi d'Errors Congènits del Metabolisme, l'Associació Espanyola de Pediatria, Secció d'Errors Innats del Metabolisme i la Societat Espanyola de Química Clínica i Patologia Molecular, Comissió de Diagnòstic Perinatal.]

Miller FA, Robert JS, Hayeems R. Questioning the consensus: managing carrier status results generated by newborn screening. *Am J Public Health*. 2009;99:210-15.

Wood D, Higgs D. Molecular basis of thalassaemia syndromes (chapter 10). A: European School of Haematology (ESH) Handbook on disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism. European School of Haematology: 2009. Disponible a: [http://www.esh.org/files/doc/IRON2009\\_CAP.10\(250-263\).pdf](http://www.esh.org/files/doc/IRON2009_CAP.10(250-263).pdf)

De Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, Rees DC, Gulbis B; European Network for Rare and Congenital Anaemias. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol*. 2011;86(1):72-5. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20981677>

Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR; United States Preventive Services Task Force. Expanding newborn screening: process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep*. 2008;38(3):32-9.

National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. The management of sickle-cell disease 2002. NHI publication N°. 02-2117.

Pàmpols Ros T, Terracini B, De Abajo Iglesias FJ, Feito Grande L, Martín-Arribas MC, Fernández Soria JM, Redondo Martín del Olmo T, Campos Castelló J, Herrera Carranza J, Júdez Gutiérrez J, Abascal Alonso M, Morales Piga A. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84:121-36.

Prevalence of rare diseases: bibliographic data. Orphanet Report Series, number 1, may 2012, Disponible a: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)

Roberts I, de Montalembert M. Sickle Cell disease as a paradigm of immigration haematology: new challenges for haematologists in Europe. *Haematologica* 2007;92:865-71.

Galactéros F, de Montalembert M. Sickle cell disease: a short guide to management (chapter 13). A: Handbook on disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism. European School of Haematology (ESH): 2009. Disponible a: [http://www.ironcurriculum.esh.org/Activity/1819\\_03/1819\\_03\\_chapter13.pdf](http://www.ironcurriculum.esh.org/Activity/1819_03/1819_03_chapter13.pdf)

Amato A, Giordano PC. Screening and genetic diagnosis of hemoglobinopathies in Southern and Northern Europe: two examples. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009;1(1). Disponible a: [http://www.mjhid.org/article/view/4658/html\\_19](http://www.mjhid.org/article/view/4658/html_19)

Streetly A, Latinovic R, Hall K, Henthorn J. Implementation of universal newborn bloodspot screening for sickle cell disease and other clinically significant haemoglobinopathies in England: screening results for 2005–7. *J Clin Pathol*. 2009;62:26-30.

The changing moral focus of newborn screening: an ethical analysis by the president's Council on Bioethics. Washington, DC: 2008. Disponible a: [www.bioethics.gov](http://www.bioethics.gov)

Wald NJ Guidance on terminology. J Med Screen. 2006;13:53.

National Heart Lung and Blood Institute. What are thalassemys. Disponible a: [www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/thalassemia/](http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/thalassemia/)

National Heart Lung and Blood Institute. What is sickle cell anemia? Disponible a: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/sca/>

Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Ginebra: WHO Chronicle; 1968;22(11):473. Disponible a: [http://whqlibdoc.who.int/php/WHO\\_PHP\\_34.pdf](http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf)

WHO. World health assembly resolution on sickle cell anaemia. WHA59.20. Ginebra: WHO, 2006.

WHO. Executive board resolution on thalassaemia and other haemoglobinopathies. Ginebra: WHO, 2006. EB118.R1.

WHO. World health assembly resolution on Health of Migrants. WHA 61.17. Ginebra: WHO, 2008.

European Centre for Disease Prevention and Control. Improving HIV data comparability in migrant populations and ethnic minorities in EU/EEA/EFTA countries: findings from a literature review and expert panel. Stockholm: ECDC; 2011.



## ANNEX

### Taula 1. Fases de l'ampliació del Programa de cribratge neonatal a Catalunya segons l'Informe de revisió del Programa de cribratge neonatal

**Primera fase:** implementació del cribratge dels trastorns del metabolisme dels aminoàcids, àcids orgànics i àcids grassos (detecció per espectrometria de masses en tàndem).

**Segona fase:** després d'una prova pilot, ampliació i implementació del cribratge de la malaltia de cèl·lules falciformes.

**Tercera fase:** biotinidasa, galactosèmia i hiperplàsia suprarenal congènita, si escau, i d'altres. Cal valorar-ne la implementació després de l'anàlisi oportuna.

### Taula 2. Malalties que es detecten a Catalunya en el marc del Programa de detecció precoç neonatal (en data 25 de febrer de 2013)

TRASTORNS DEL METABOLISME DELS AMINOÀCIDS
Hiperfenilalaninèmia/fenilcetonúria
Malaltia de l'orina d'olor de xarop d'erable
Tirosinèmia de tipus I
Citrul·linèmia de tipus I
Homocistinúria
TRASTORNS DEL METABOLISME DELS ÀCIDS ORGÀNICS
Acidúria glutàrica de tipus I
Acidèmia isovalèrica
Acidèmia metilmalònica (Cbl A, Cbl B)

Acidèmia metilmalònica (Cbl C, Cbl D)
Acidèmia metilmalònica (Mut)
Deficiència de 3-hidrosi-3-metilglutaril-CoA liasa
Deficiència de $\beta$ -cetotilasa
Acidèmia propiònica
<b>TRASTORNS DEL METABOLISME DELS ÀCIDS GRASSOS</b>
MCAD (def. d'acil-CoA-deshidrogenasa de cadena mitjana)
VLCAD (def. d'acil-CoA-deshidrogenasa de cadena molt llarga)
LCHAD/TFP (def. de 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena llarga / def. de proteïna trifuncional mitocondrial)
CPT-1 (carnitina palmitoiltransferasa 1)
CPT-2 (carnitina palmitoiltransferasa 2)
MADD (def. múltiple d'acil-CoA-deshidrogenasa)
CUD (def. en la captació cel·lular de la carnitina)
<b>ALTRES PATOLOGIES ENDOCRINOMETABÒLIQUES</b>
Hipotiroidisme congènit
Fibrosi quística

### **Taula 3. Criteris clàssics de cribatge de Wilson i Jungner i síntesi dels criteris emergents proposats quaranta anys després**

**Criteris clàssics de cribatge de Wilson i Jungner** (traduïts literalment de la transcripció que en fan Andermann et al., 2008 i també Downing i Pollitt, 2008):

1. La malaltia buscada ha de constituir un problema de salut important.
2. Hi ha d'haver un tractament acceptable per als pacients amb la malaltia.
3. Han d'estar disponibles les facilitats diagnòstiques i de tractament.
4. S'ha de poder reconèixer la malaltia en una etapa latent o simptomàtica precoç.
5. Hi ha d'haver una prova o examen adient.
6. La prova ha de ser acceptable per a la població.
7. L'evolució natural de la malaltia, incloent-hi el seu pas de malaltia latent a declarada, ha de ser degudament entesa.
8. Hi ha d'haver una política consensuada sobre el tractament dels pacients.
9. El cost de trobar els casos (incloent-hi el diagnòstic i el tractament del pacients detectats) ha de ser econòmicament equilibrat en relació amb les possibles despeses en l'atenció mèdica en el seu conjunt.
10. La cerca de casos ha de ser un procés continuat i no un projecte del tipus «una vegada per totes».

**Síntesi dels criteris emergents proposats quaranta anys després dels de Wilson i Jungner** (segons Andermann et al., 2008):

- El programa de cribatge ha de respondre a una necessitat reconeguda.
- Els objectius del cribatge s'han de definir des del principi.
- La població diana ha d'estar ben definida.
- Hi ha d'haver una evidència científica de l'efectivitat del programa.
- El programa ha d'integrar educació, proves de laboratori, serveis clínics i organització.
- Hi ha d'haver una garantia de qualitat, amb mecanismes que minimitzin els riscos potencials del cribatge.
- El programa ha de garantir l'elecció informada, la confidencialitat i el respecte per l'autonomia.
- L'avaluació del programa s'ha de planificar des del principi.
- Els beneficis globals del cribatge han de ser superiors als danys.