

## **Pregunta formulada pel grup de treball sobre l'hemocromatosi de la Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia i la Societat Catalano-Balear de Transfusió Sanguínia**

Les societats catalana d'hematologia i hemoteràpia i catalano-balear de transfusió sanguínia hem constituït un grup de treball amb l'objectiu de crear un protocol sobre el diagnòstic i tractament de l'hemocromatosi hereditària a Catalunya. A l'hora de discutir qüestions relatives a aquest document hem cregut oportú efectuar algunes consultes al Comitè de Bioètica per mirar d'aclarir alguns punts dubtosos. En les següents línies miraré de concretar aquests dubtes després de resumir alguns aspectes sobre aquesta patologia.

El ferro es un metall indispensable per a la vida. Però també pot resultar molt tòxic. Quan el ferro s'acumula als teixits produeix oxidació i fibrosi progressiva. Algunes persones neixen amb una mutació genètica que hereten dels dos progenitors i que afecta el "sensor corporal del ferro". Com a resultat d'aquesta alteració, aquestes persones absorbeixen un excés de ferro de la dieta durant tota la vida. Aquestes persones pateixen hemocromatosi hereditària.

En general, els pacients amb hemocromatosi pateixen molèsties molt lleus fins que sobrepassen els 60 anys. Sol ser llavors quan els dipòsits de ferro es desborden, el ferro queda lliure a les cèl·lules i es produeix la destrucció tissular. L'òrgan més malmès és el fetge, i el pacient pot progressar des d'una fibrosi a una cirrosi hepàtica i, finalment, a l'hepatocarcinoma. També sol danyar-se el pàncrees i aparèixer la diabetis. Amb el temps afectarà el cor (miocardiopatia), les articulacions i, fins i tot, les glàndules sexuals. La penetrància de la malaltia es parcial i no tothom que té les mutacions desenvolupa la malaltia clínica. La repercussió en els homes és molt superior que en les dones.

Diagnosticar l'hemocromatosi hereditària per les seves característiques clíniques resulta absurd. A la fase precoç, quan els símptomes són lleus resulta impossible per la seva vaguetat. Només és possible diagnosticar el pacient quan ja pateix alteracions irreversibles (pacient que pateix cirrosi i diabetis alhora, per exemple). El diagnòstic serà senzill. Cal sol·licitar una PCR per demostrar la presència de l'alteració genètica típica i llestos. Però en aquest moment, la malaltia ja té poc remei, així que es pot diagnosticar però no guarir.

El diagnòstic de l'hemocromatosi s'hauria de fer quan els pacients no tenen símptomes, és a dir, sol·licitant el test genètic a persones sanes (realitzant un cribatge poblacional). Proporcionant un tractament simple a les persones que presenten l'alteració genètica però que encara no presenten símptomes curaríem tots els pacients. Malauradament, aquest cribatge no es realitza enlloc. A la major part dels pacients se'ls diagnostica "per casualitat". Ocasionalment, el metge sol·licita el paràmetre analític anomenat ferritina, que en aquests pacients sol estar molt alterat. El diagnòstic es confirma amb la PCR.

L'hemocromatosi es tracta amb flebotomies, vulgarment anomenades sagnies. Només podem eliminar el ferro acumulat a base d'extreure'n sang. Cada flebotomia (que



correspon a 500 ml de sang, semblant a una donació) aconseguix eliminar 200 mg de ferro. Les flebotomies s'han de fer setmanalment fins que no quedi ferro. Això se sol produir després d'un any o més de sagnies setmanals. En els pacients en què ja s'ha eliminat el ferro en excés i només els cal un tractament “de manteniment”, s'han de fer flebotomies periòdiques, cada 3 o 4 mesos, per mantenir controlats els dipòsits de ferro durant tota la vida.

Una de cada 1.000 persones a Espanya presenten les mutacions genètiques de l'hemocromatosi, però només un 10% es posaran malaltes. Com que no sabem distingir quines persones emmalaltiran i quines no, el repte és diagnosticar totes les persones que presenten l'alteració genètica i sotmetre-les totes a un règim correcte de flebotomies. Així no n'emmalaltirà cap.

En l'actualitat no es realitza cap cribratge poblacional de la malaltia. No es realitza en nadons per tres motius: perquè no es recomana diagnosticar malalties genètiques en nadons quan les pateixen adults, per la baixa penetrància de la malaltia i per la possibilitat d'estigmatitzar les persones diagnosticades (problemes amb mútues, hipoteques, etc.). Potser el moment òptim de cribar seria en l'adult jove, cap als 20 anys. En aquest col·lectiu tampoc es fa perquè no està clar que es tracti d'un procediment cost-eficaç. Des d'un punt de vista econòmic pot sortir millor tractar els casos de cirrosi o hepatocarcinoma generats que pagar el cribratge de tota la població. No obstant això, hi ha dades recents que apunten que el cribratge potser sí que, al final, podria resultar cost-eficaç. El fet que no existeixi un cribratge reglat per a la malaltia fa que aquelles persones amb hemocromatosi que no es diagnostiquen “per casualitat” evolucionin sense remei a fases avançades de la malaltia, amb la morbiditat i mortalitat que això representa.

La sang obtinguda de les flebotomies de les persones amb hemocromatosi és apta per a usar en transfusió humana. La Societat Espanyola de Transfusió Sanguínia permet, des de l'any 2007, l'obtenció i ús d'aquesta sang per a transfusió. No obstant això, encara hi ha molta reticència en els bancs de sang a acceptar la sang d'aquestes persones. El motiu és que la donació no es considera totalment altruista donat que beneficia la salut del pacient. Així ho afirma un document del Comitè Científic de Seguretat Transfusional de 2006 –adjunt–, quan estableix que el pacient hemocromatòsic que no fos donant abans del seu diagnòstic no se'l pot acceptar com a donant perquè la seva donació no és “altruista”, argument que considerem del tot insostenible.

La transfusió a Espanya ve regulada pel Reial decret 1088/2005. El punt 7 de l'annex II d'aquest decret diu “*El intervalo mínimo entre dos extracciones consecutivas de sangre total, salvo circunstancias excepcionales, no podrá ser inferior a dos meses. El número máximo de extracciones anuales no podrá superar el número de cuatro para los hombres y de tres para las mujeres.*” Aquest text limita en la pràctica l'ús de la sang extreta de pacients amb hemocromatosi per transfusió durant la fase de depleció ràpida de ferro, donat que aquests pacients han de donar setmanalment durant un o dos anys. La sang s'aprofita o no depenent de si el banc de sang considera que tenir hemocromatosi constitueix una de les situacions “excepcionals” prevista per la pròpia llei. No obstant això, el mateix document esmentat del Comitè Científic de Seguretat Transfusional diu que en el cas de l'hemocromatosi es pot considerar l'excepcionalitat per excedir el nombre de donacions establerta amb caràcter general atès que el perjudici de salut que



pot suposar per a un ciutadà sa per la ferropènia de donacions reiterades, no es dona en aquest perfil de pacients. Amb tot, no és pràctica habitual acceptada pels bancs de sang i seria bo aconseguir revertir aquesta dinàmica, que no permet aprofitar aquesta sang.

Des de les nostres societats **sol·licitem al Comitè** que valori tres aspectes concrets:

- Valoració ètica de l'actual estratègia de no fer cribratge de la malaltia perquè no resulta clarament cost-eficaç, deixant a la sort dels pacients d'aquesta patologia i les seves famílies el diagnòstic de la malaltia i el seu futur.
- Valoració de si la donació de sang d'una persona amb hemocromatosi a través del tractament amb flebotomia es pot valorar com un acte altruista o no.
- Valorar si el contingut de la llei espanyola de transfusió limita realment des d'un punt de vista legal el dret a donar sang de les persones amb hemocromatosi i, si és així, quina valoració ètica es fa d'aquest fet. Sobre aquesta qüestió cal tenir en compte que el protocol de tractament que ara estem dissenyant garanteix que tots els pacients sota tractament gaudeixin d'un control exhaustiu i que, per tant, cap pacient pateixi el risc de ser "excessivament" tractat.

Entenem que es tracta d'un tema tècnicament complex, però tampoc voldríem fer ara un document massa extens. Si més no, entenem que si s'entren a considerar els punts que proposem ja hi haurà oportunitat que puguem aportar material informatiu o testimonis que permetin la deliberació correcta d'aquests assumptes als membres del seu prestigiós Comitè.

Atentament,

Dr. Albert Altés i Hernández  
Cap del Servei d'Hematologia. Fundació Althaia  
President de l'Associació Espanyola de Pacients amb Hemocromatosi  
President de la Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia

Resposta :

El Comitè de Bioètica de Catalunya, en la 127a reunió plenària del 4 d'octubre de 2023, va acordar fer les consideracions següents a les qüestions plantejades pel grup de treball sobre l'hemocromatosi, endegat per les societats catalana d'hematologia i hemoteràpia i catalano-balear de transfusió sanguínia:

**1a qüestió: és correcte no fer cribratge poblacional d'aquesta malaltia?**



- *Valoració ètica de l'actual estratègia de no fer cribratge de la malaltia perquè no resulta clarament cost-eficaç, deixant a la sort dels pacients d'aquesta patologia i les seves famílies el diagnòstic de la malaltia i el seu futur.*

Aquet Comitè entén perfectament la motivació dels professionals i afectats que proposen un cribratge poblacional, donat que els símptomes sempre expressen malaltia en estadis irreversibles. Això, malauradament, no és exclusiu de l'hemocromatosi. Ara bé, en el cas de l'hemocromatosi, s'afegeix la possibilitat de modificar la història natural de la malaltia amb flebotomies periòdiques.

Però aquests dos arguments podrien no ser encara suficients per justificar la realització de cribratges poblacionals en població sana, especialment si els mètodes proposats (PCR per detectar trastorn genètic més prevalent en aquesta malaltia) no tenen un valor predictiu positiu elevat (només 1 de cada 10 persones portadores de l'anomalia genètica presentaran símptomes rellevants de la malaltia, és a dir, que 9 de cada 10 no passaran mai de ser portadors d'una mera anomalia biomèdica).

Tot i que fer un cribratge poblacional no seria fer flebotomies a tothom que tingui un test genètic positiu sinó precisar la seva sobrecàrrega fèrrica i altres variables que justifiquessin l'esmentat tractament, hi ha dades recents que donen suport al cost-efectivitat d'un hipotètic cribratge. Les revisions més recents que hem pogut consultar proposen grans restriccions en les indicacions de test genètic "de cribratge".<sup>1</sup>

Per exemple, les guies de pràctica clínica de l'EASL (European Association for the Study of the Liver)<sup>2</sup>, restringeixen la realització del test genètic en persones asimptomàtiques a adults amb antecedents familiars de primer grau d'hemocromatosi, però no de manera proactiva sinó després d'obtenir-ne el consentiment informat individual, una vegada rebut el corresponent assessorament genètic pre-test, que ha d'incidir especialment en la baixa penetrància.

---

<sup>1</sup> Murphree CR et al. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis Vox Sanguinis (2020) 115, 255–262

<sup>2</sup> European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. Journal of Hepatology 2022 vol. 77 j 479–502



La reflexió sobre la potencial maleficència dels programes de cribratge preventiu en una població sana és un tema recurrentment debatut en la literatura bioètica i de salut pública. Existeixen diversos cribratges poblacionals consolidats d'altres malalties, però no pocs han generat controvèrsies sobre la seva pertinència, considerant els riscos de sobrediagnòstic i iatrogènia potencial que comporten. La tendència actual és a proposar-los a segments de població més seleccionats en funció de criteris de risc més personalitzats.

Segurament, si hi hagués un biomarcador (o un conjunt d'ells) que ens informés, amb molta probabilitat, que la persona té una hemocromatosi que serà simptomàtica i greu, essent el pronòstic modificable amb flebotomies, sí que estaria justificat el seu cribratge poblacional, però sí el resultat del test genètic no ens diu això, ara per ara, és més discutible.

Per tant, recomanem una reflexió pausada abans de posar en marxa qualsevol iniciativa poblacional de cribratge d'una malaltia tractable, que es faria amb test d'un valor predictiu positiu baix, considerant la repercussió en les persones que mai no presentarien símptomes però que podrien ser inadequadament "etiquetades" com a malalts. Una iniciativa prudent podria ser demanar la valoració de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) per tal que avaluï l'evidència científica en relació amb aquesta proposta, i posteriorment, utilitzar sempre criteris de salut pública quan plantegem una intervenció proactiva sobre un nombre elevat de persones sanes. De fet, seria l'Agència de Salut Pública de Catalunya qui hauria de donar el vistiplau final en cas que la iniciativa es considerés adequada.

Resumint, en relació amb el cribratge poblacional proposat, i entenent la motivació de tractar la malaltia abans que el dany hepàtic (i d'altres òrgans) sigui irreversible, considerem que si tenim en compte la prevalença, i la baixa penetrància clínica de la mutació (comenteu que 9/10 persones amb l'estudi genètic positiu no desenvoluparan la malaltia simptomàtica), una hipotètica iniciativa de cribratge poblacional hauria de ser estudiada amb molta cura i amb criteris de salut pública per part de l'AQuAS (amb la participació d'experts en aquesta matèria), sense oblidar mai que podem generar angoixa, incertesa, intervencions innecessàries i iatrogènia en 9 persones per beneficiar-ne 1.

## **Segona qüestió: l'"altruisme" de les donacions**

**- Valoració de si la donació de sang d'una persona amb hemocromatosi a través del tractament amb flebotomia es pot considerar un acte altruista o no.**

Aplicant a aquest àmbit una interpretació rigorosa del concepte d'altruisme: "Disposició a procurar el bé de l'altre de manera desinteressada, fins i tot a costa del bé propi", moltes de les donacions actualment acceptades procedents de donants vius (p.e. la donació en vida de pares a fills) podrien ser, des d'aquest punt de vista, qüestionades, ja que sempre hi pot haver un interès.

Per tant, considerem que una persona que abans de ser diagnosticada no era donant de sang, per diferents raons, entre elles, per exemple, la por a les punxades, sí que pot tenir un desig voluntari, lliure i solidari de donar la seva sang quan té indicada una flebotomia per la seva patologia. El fet que la flebotomia sigui necessària per al seu tractament no deslegítima que la sang obtinguda pugui ser objecte de donació i aprofitament per altres persones necessitades, ni li fa perdre la seva condició altruista. La decisió de donar és posterior al tractament rebut.

El Reial decret 1088/2005, de 16 de setembre, pel qual s'estableixen els requisits tècnics i les condicions mínimes de l'hemodonació i dels centres i serveis de transfusió. (BOE 225, de 20-9-2005) fa una interpretació àmplia, no restrictiva del concepte d'altruisme": *"A aquests efectes, es defineix la donació voluntària i altruista com aquella en la qual la persona dona sang, plasma o components cel·lulars per la seva pròpia voluntat i no rep cap pagament per això, ja sigui en efectiu o en alguna espècie que pugui ser considerada substitutiva dels diners. Petits presents com a reconeixement o el reemborsament dels costos directes del desplaçament són compatibles amb una donació voluntària."*

Bàsicament, parla d'un acte voluntari i no remunerat. Per tant, el que s'hauria de garantir és que aquesta donació sigui una decisió lliure i informada, sense cap més guany que la satisfacció d'ajudar a d'altres persones, independentment que



la sang obtinguda i objecte de donació ho sigui per raó terapèutica. Per tant, no veiem problemes ètics, ans al contrari, al fet d'aprofitar el producte d'un procediment terapèutic per beneficiar a tercers.

Resumint, podríem dir que la persona amb hemocromatosi sotmesa a flebotomies periòdiques produeix una sang que, o bé es perd o bé beneficia a altres mitjançant la donació. Per tant, si la persona consenteix donar lliurement aquesta sang, creiem que es garanteix la voluntarietat, la llibertat i l'absència de conflicte d'interès, és a dir, l'esperit dels principis de la donació al nostre entorn, i sintonitza perfectament amb l'autonomia, la beneficència i la justícia.

### **Tercera qüestió: la freqüència de donació "permesa" per la normativa**

**- Valorar si el contingut de la llei espanyola de transfusió limita realment des d'un punt de vista legal el dret a donar sang de les persones amb hemocromatosi i, si fos així, quina valoració ètica se'n fa. Sobre aquesta qüestió cal tenir en compte que el protocol de tractament que ara estem dissenyant garantirà que tots els pacients sota tractament gaudeixin d'un control exhaustiu i que, per tant, cap pacient pateixi el risc de ser "excessivament" tractat.**

Considerant, com assegureu a la vostra consulta, que aquestes persones estan "protegides" de la ferropènia pel seu propi trastorn fisiopatològic, si hi ha constància fefaent que "donen" lliurement el producte de la seva flebotomia (entenem que ben indicada), no veiem problema a matisar la interpretació de la normativa vigent, la qual vol garantir el principi de no maleficència de cara als donants, per evitar que un excessiu entusiasme solidari els perjudiqui.

Però, repetim, aquest no seria el cas dels pacients amb hemocromatosi. No faran anèmia ferropènica secundària a donacions massa freqüents si les flebotomies estan ben controlades i indicades. La seva pròpia malaltia els protegeix de la ferropènia.

Considerem que l'annex II, punt 7 del RD dona marge interpretatiu quan diu: 7. L'interval mínim entre dues extraccions consecutives de sang total, **llevat de circumstàncies excepcionals**, no pot ser inferior a dos mesos. El nombre



màxim d'extraccions anuals no pot superar el nombre de quatre per als homes i tres per a les dones”.

De fet, ja comenteu que el propi Comitè Científic de Seguretat Transfusional dona suport a aquesta “excepció” científicament fonamentada.

Resumint, considerem que una major freqüència de donació en el cas de les persones tractades amb flebotomies per hemocromatosi no només no representa un risc afegit per a aquestes –garantim la no maleficència–, sinó que a més és la conseqüència d'una mesura terapèutica necessària per a ells i, per tant, beneficiosa. Considerem que el seu encaix, com a excepció a la norma general expressada en el RD 1088/2005, és clar.

criteri aprovat a la 127a reunió plenària del CBC del 4 d'octubre de 2023