
Informe de revisió del Programa de cribratge neonatal de metabolopaties congènites a Catalunya

Antecedents i proposta d'ampliació



Coordinació

Mireia Jané Checa. Programa de Salut Maternoinfantil. Subdirecció General de Promoció de la Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

M^a José Vidal Benedé. Programa de Salut Maternoinfantil. Subdirecció General de Promoció de la Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Redactors

Mireia Jané Checa. Programa de Salut Maternoinfantil. Subdirecció General de Promoció de la Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Pilar Magrinyà. Comissió Assessora de les Malalties Minoritàries. Divisió d'Avaluació de Serveis. Servei Català de la Salut. Departament de Salut.

José Luis Marín. 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.

Antònia Ribes. Secció d'Errors congènits del metabolisme. Institut de Bioquímica Clínica. Hospital Clínic de Barcelona.

M^a José Vidal Benedé. Programa de Salut Maternoinfantil. Subdirecció General de Promoció de la Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut.

Revisors

Marian Albisu. Àrea Maternoinfantil. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Óscar Asensio. Servei de Pneumologia, Al·lèrgia i Immunologia Clínica Pediàtrica. Corporació sanitària Parc Taulí de Sabadell. Hospital Universitari.

Carmen Cabezas. Subdirecció General de Promoció de la Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya.

Jaume Campistol. Servicio de Neurologia. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

Antoni Carrascosa. Àrea Maternoinfantil. Hospital Universitari de la Vall d'Hebron.

Teresa Casals. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).

Silvia Gartner. Àrea Maternoinfantil. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Mireia Jané. Programa de Salut Maternoinfantil. Agència de Salut Pública de Catalunya.

Pilar Magrinyà. Comissió Assessora de les Malalties Minoritàries. Divisió d'Avaluació de Serveis. Servei Català de la Salut. Departament de Salut.



Mar Mañú. Unitat d'Eritropatologia. Hospital Universitari Clínic de Barcelona.

José Luis Marín. Institut de Bioquímica Clínica. Hospital Universitari Clínic de Barcelona.

Teresa Pàmpols. Institut de Bioquímica Clínica. Hospital Universitari Clínic de Barcelona.

M^a Jesús Pueyo. Direcció General de Regulació, Planificació i Recursos Sanitaris. Departament de Salut.

Antònia Ribes. Institut de Bioquímica Clínica. Hospital Universitari Clínic de Barcelona.

Carlos Rodrigo. Servei de Pediatria. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona.

M^a José Vidal. Programa de Salut Maternoinfantil. Agència de Salut Pública de Catalunya.

Joan Lluís Vives. Unitat d'Eritropatologia. Hospital Universitari Clínic de Barcelona.

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.

© 2013, 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

Dipòsit legal

B. 28889-2013

1a edició

Barcelona, gener de 2013

Assessorament i revisió lingüística

Secció de Planificació Lingüística del Departament de Salut

URL

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.af261f715269a25d48af8968b0c0e1a0/?vgnextoid=d3746557203da210VgnVCM1000008d0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=d3746557203da210VgnVCM1000008d0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>



Índex

| | |
|---|-----------|
| Introducció | 6 |
| 1. Situació actual a Catalunya | 6 |
| 2. Situació a Espanya, Europa i els Estats Units | 8 |
| 3. Tècniques analítiques | 10 |
| 3.1. Espectrometria de masses en tàndem | 10 |
| 3.2. Altres tècniques analítiques | 11 |
| 4. Criteris de la proposta | 12 |
| 4.1. Criteris d'inclusió i exclusió d'una malaltia | 12 |
| 4.2. Graus de recomanació i nivells d'evidència | 16 |
| 5. Proposta de malalties que s'han d'incloure en el Programa | 17 |
| 6. Aspectes ètics i legals | 20 |
| 7. Avaluació del programa | 21 |
| 8. Cronograma | 23 |
| 9. Referències | 26 |
| Annexos | 30 |
| Taula 1. Malalties que es detecten amb la metodologia analítica MS/MS agrupades d'acord amb el grau de recomanació i el nivell d'evidència científica de l'Acadèmia Nacional de Bioquímica Clínica dels EUA | 31 |
| Taula 2. Situació actual del cribratge neonatal a Europa | 32 |
| Taula 3. Situació actual del cribratge neonatal a Espanya | 33 |
| Taula 4. Quadre resum de les malalties proposades a Catalunya | 34 |

Introducció

Les actuacions de cribratge neonatal són intervencions de prevenció secundària reconegudes àmpliament i internacionalment en l'àmbit de la salut pública. Tenen com a objectiu detectar precoçment, des del naixement, certes malalties greus, la majoria de les quals són 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 millor qualitat de vida.

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 hem de destacar les malalties metabòliques hereditàries, especialment rellevants per l'elevada morbiditat i mortalitat, l'alt risc de recurrència en les famílies afectades, la possibilitat d'opcions terapèutiques i la potencial identificació de nadons asimptomàtics mitjançant tècniques de cribratge neonatal.

Aquest informe pretén revisar la situació actual del cribratge neonatal a Catalunya, juntament amb la resta de les comunitats autònomes, Europa i els Estats Units, i un cop revisada l'evidència científica existent, presentar propostes de futur amb vista a l'ampliació progressiva del Programa de cribratge neonatal a Catalunya.

1. Situació actual a Catalunya

El Programa de cribratge neonatal (PCN) a Catalunya va començar al final de l'any 1969, amb la detecció de la fenilcetonúria als nadons de la província de Barcelona. L'any 1982 el programa es va ampliar a tot Catalunya, incorporant-hi la detecció de l'hipotiroïdisme congènit. Al final del 1999 es va iniciar una prova pilot per detectar la fibrosi quística i el 2000 es va ampliar el cribratge, incorporant-hi la detecció d'aquesta malaltia.

Actualment, a Catalunya **el PCN detecta tres malalties: la fenilcetonúria, l'hipotiroïdisme congènit i la fibrosi quística**, mitjançant un circuit establert entre el Programa de Salut Maternoinfantil de l'Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT), la Secció d'Errors Congènits del Metabolisme de l'Hospital Clínic de Barcelona i les unitats d'expertesa clínica, que assegurin l'efectivitat del Programa i el seguiment acurat dels nadons.

El Programa de cribratge neonatal consta de diverses fases:

- 1) **Cribratge** universal de tots els nens i nenes nascuts als centres maternals de Catalunya (XHUP i xarxa privada), mitjançant l'obtenció d'una mostra de sang del taló del nadó i la 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 garantir una millor qualitat de vida.
- 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, i
- 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 Universitari Sant Joan de Déu, com a unitat d'expertesa clínica per al diagnòstic, el tractament i el seguiment dels nadons amb **fenilcetonúria**;
- l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, com a unitat d'expertesa clínica per al diagnòstic, el tractament i el seguiment de **l'hipotiroïdisme congènit**;
- l'Hospital Universitari Sant Joan de Déu, l'Hospital de Sabadell-Corporació Parc Taulí i l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, com a unitats d'expertesa clínica per al diagnòstic, el tractament i el seguiment dels nadons amb **fibrosi quística**, i
- el Centre de Diagnòstic Genètic Molecular (Fundació IDIBELL) de Barcelona, com a unitat d'estudi genètic per a la fibrosi quística.

El PCN a Catalunya té una cobertura molt alta, pràcticament del 100%, amb una sensibilitat i especificitat mitjanes per a les tres malalties que varien, anualment, entre el 95% i el 100%.

Segons les nostres dades, la incidència acumulada d'aquestes malalties en la població catalana és:



- fenilcetonúria i hiperfenilalaninèmies benignes (1 cas entre 10.312),
- hipotiroïdisme congènit (1 cas entre 2.156),
- fibrosi quística (1 cas entre 6.096).

Taula 1. Nadons diagnosticats amb el PCN. Catalunya, 2003-2010

| | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Nombre de naixements | 73.295 | 77.219 | 80.448 | 82.329 | 84.448 | 89.327 | 85.347 | 84.071 |
| Fenilcetonúria i hiperfenilalaninèmies benignes | 7 | 8 | 5 | 14 | 7 | 15 | 5 | 16 |
| Hipotiroïdisme congènit | 25 | 41 | 48 | 33 | 32 | 43 | 30 | 35 |
| Fibrosi quística | 12 | 17 | 16 | 11 | 12 | 11 | 9 | 5 |

Font: Registre del Laboratori de Cribratge Neonatal de la Secció d'Errors Congènits del Metabolisme de l'Hospital Clínic de Barcelona. Registre de nadons. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. ASPCAT.

2. Situació a Espanya, Europa i els Estats Units

Espanya

Actualment totes les comunitats autònomes espanyoles inclouen en els seus programes de cribratge neonatal la fenilcetonúria i l'hipotiroïdisme congènit. A més d'aquestes malalties, algunes comunitats n'inclouen d'altres com la hiperplàsia suprarenal congènita, la fibrosi quística, l'anèmia falciforme, la deficiència de biotinidasa o la galactosèmia. Els darrers anys, sis comunitats autònomes (Galícia, Múrcia, Andalusia, País Basc, Aragó i Extremadura) han incorporat en els seus programes la detecció de diverses malalties metabòliques hereditàries mitjançant l'aplicació de l'espectrometria de masses en tàndem (MS/MS) (vegeu la taula 2) . Al portal de la [Associació Espanyola de Cribratge Neonatal](#) s'actualitza periòdicament la informació.

Europa

A la Unió Europea pràcticament tots els països fan el cribratge neonatal de l'hipotiroïdisme congènit i de la fenilcetonúria/hiperfenilalaninèmies i alguns inclouen també la fibrosi quística, la galactosèmia, la hiperplàsia adrenal congènita, la deficiència de biotinidasa i l'anèmia falciforme (Loeber *et al.*, 2004; Bundesministerium für Gesundheit, 2005).

L'any 1998 Alemanya va iniciar la primera prova pilot amb la incorporació de la tècnica de MS/MS al cribratge neonatal. L'any 2007, set països d'Europa ja l'havien incorporat (Bodamer *et al.*, 2007).

Actualment, a Europa hi ha dotze països que apliquen aquesta tècnica al cribratge neonatal d'altres malalties, entre els quals hi ha deu països de la Unió Europea (Àustria, Bèlgica, Dinamarca, Alemanya, Itàlia, els Països Baixos, Polònia, Portugal, Anglaterra i França), més Suïssa i Noruega i algunes comunitats autònomes d'Espanya. El nombre de malalties que s'analitzen amb l'MS/MS depèn de cada país, amb un nombre que varia entre 2 i 20 (vegeu la taula 3).

La fenilcetonúria, amb les hiperfenilalaninèmies, i la deficiència d'acil-CoA-deshidrogenasa de cadena mitjana (MCAD), són dues malalties que es poden detectar amb la mateixa tècnica analítica de MS/MS. Totes dues tenen un grau de recomanació molt alt (grau de recomanació A i nivell d'evidència I).

Estats Units

L'any 2005, un Grup de treball de l'American College of Medical Genetics, format per 289 professionals sanitaris, va avaluar 84 malalties candidates a ser incloses en el cribratge neonatal. Finalment, es va arribar a un consens per establir un primer cribratge que aglutinés 29 d'aquestes malalties, que inclou el cribratge auditiu, 20 trastorns hereditaris del metabolisme intermediari que es detecten amb el mètode analític MS/MS i 8 malalties més que es detecten amb altres mètodes (vegeu la taula 1). L'any 2011, l'ACMG hi ha inclòs la immunodeficiència combinada greu (SCID). En una segona fase hi ha unes altres 25 malalties, les quals, en realitat, formen part del diagnòstic diferencial de les primeres.

L'any 2009, l'Acadèmia Nacional de Bioquímica Clínica (Dietzen *et al.*, 2009) va revisar les dades aportades pels programes de cribratge realitzats amb MS/MS basant-se en l'experiència

acumulada a Austràlia (Wilcken *et al.*, 2009) i els Estats Units (Frazier *et al.*, 2006) i sobretot a partir de les dades de la fundació Region 4 Genetics, en la qual participen 44 estats nord-americans i 60 laboratoris d'altres països i que actualment ha recollit més de 7.000 casos confirmats.

Aquesta revisió ha aportat proves de canvi en l'evolució natural de diferents malalties detectades per MS/MS i per a les quals s'evita l'aparició de seqüeles i es millora la qualitat de vida del nadó. Per tant, es recomana amb forta convicció que aquests trastorns s'incloguin en els programes de cribratge neonatal.

3. Tècniques analítiques

3.1 Espectrometria de masses en tàndem

L'espectrometria de masses és una tècnica analítica que pot identificar i quantificar els compostos presents en una mostra biològica en funció de la relació entre la seva massa i càrrega. Aquesta tècnica analítica ha estat un dels desencadenants de la revisió i expansió dels programes de cribratge neonatal arreu del món, ja que permet mesurar diversos metabòlits simultàniament i, en conseqüència, detectar diverses malalties amb una única anàlisi de sang.

L'ús d'un espectròmetre de masses en tàndem ha permès passar del concepte «una anàlisi-una malaltia» al concepte «una anàlisi-diverses malalties».

Els grups dels doctors Millington i Chace (Millington *et al.*, 1990; Chace *et al.* 1999) van ser els primers a implementar l'espectrometria de masses en tàndem (MS/MS) al cribratge neonatal mitjançant l'anàlisi d'aminoàcids i d'acilcarnitines, cosa que permet la identificació d'un bon nombre d'aminoacidopaties (incloent-hi la fenilcetonúria), acidúries orgàniques i deficiències de la β -oxidació mitocondrial dels àcids grassos. A més, aquesta mesura múltiple permet valorar un anàlit respecte a un altre. Així, en el cas de la fenilcetonúria, es mesura la concentració de fenilalanina i la relació fenilalanina/tirosina, la qual cosa millora l'especificitat del cribratge (Rinaldo *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 1999) i evita falsos positius i, sobretot, falsos negatius.

Pels motius esmentats, l'MS/MS és el mètode usat actualment en molts programes de cribratge neonatal (Sahai *et al.*, 2009).

Cal destacar que l'MS/MS és necessària per detectar un nombre important de les malalties que proposem, tot i que per a altres malalties caldria emprar altres tècniques analítiques.

3.2 Altres tècniques analítiques

3.2.1 Fluoroimmunoanàlisi

La fluoroimmunoanàlisi és un mètode analític immunomètric, en fase sòlida, en el qual anticossos monoclonals reconeixen dos determinants antigènics de la molècula que volem mesurar.

Amb aquesta tècnica es detecta l'hipotiroïdisme congènit, la fibrosi quística i la hiperplàsia suprarenal congènita.

3.2.2 Espectrofotometria

L'espectrofotometria és el mètode d'anàlisi òptica més comú als laboratoris clínics. L'espectrofotòmetre és un instrument que permet mesurar la radiació lumínica, en l'espectre ultraviolat i visible, absorbida per una solució que conté una quantitat desconeguda de substància, en comparar-la amb una altra solució que conté una quantitat coneguda de la mateixa substància.

Aquesta tècnica és la més utilitzada per detectar la deficiència de biotinidasa i la galactosèmia.

3.2.3 Fluorimetria

La fluorimetria o fluorescència és un mètode analític basat en l'absorció d'una radiació lluminosa per la molècula que volem mesurar.

Actualment utilitzem aquest mètode per detectar la fenilalanina. En el futur es podrà dur a terme per MS/MS, de manera més sensible, ja que permet calcular el quocient fenilalanina/tirosina.

3.2.4 Electroforesi capil·lar

L'electroforesi capil·lar és una tècnica de separació basada en la mobilitat dels anàlits en un camp elèctric.

Amb aquesta tècnica es pot detectar l'anèmia falciforme i altres hemoglobinopaties.

3.2.5 Cromatografia líquida d'alta eficàcia

La cromatografia líquida d'alta eficàcia (HPLC) és una tècnica cromatogràfica que utilitza una columna per separar els components d'una barreja basant-se en diferents tipus d'interaccions químiques entre les substàncies que s'han d'analitzar i la columna cromatogràfica.

Amb aquesta tècnica es detecta l'anèmia falciforme i altres hemoglobinopaties.

4. Criteris de la proposta

4.1 Criteris d'inclusió i exclusió d'una malaltia

Fa quaranta-tres anys que Wilson i Jungner van intentar definir uns criteris per guiar la selecció de malalties que fossin adequats per incloure-les en un programa de cribatge de la població, basant-se, entre altres factors, en la capacitat per detectar-les i la disponibilitat d'un tractament acceptable (Wilson i Jungner, 1968).

Els darrers anys s'han valorat altres criteris d'inclusió, com ara:

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

De fet, en una revisió sistemàtica dels estudis publicats, es va constatar que durant els darrers quaranta anys s'havien proposat més de cinquanta llistes de criteris, la majoria superposats amb els clàssics de Wilson i Jungner, que encara es consideren els estàndards de referència, si bé sembla que no hi ha cap forma universalment acceptada d'emprar aquests principis, o els criteris que se'n deriven, com una eina de decisió objectiva (Andermann *et al.*, 2008). Aquests autors fan una síntesi dels criteris emergents que es transcriu en el requadre següent. Els principis de Wilson i Jungner també es remarquen com a fonamentals en el document *The Changing Moral Focus of Newborn Screening: An Ethical Analysis by the President's Council on Bioethics*. 2008.

Criteris clàssics de cribatge de Wilson i Jungner (traduïts literalment de la transcripció que en fa 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 dels 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.

L'explosió tecnològica actual fa que augmenti exponencialment el nombre de proves amb costos assequibles i adequades per a l'ús a gran escala. Això no obstant, la infraestructura i els recursos humans necessaris per proporcionar l'educació i la informació necessàries als pares, els professionals i el públic en general, a més de l'aconsellament genètic, les intervencions sanitàries i el seguiment seran possiblement molt més costosos. Per això és molt important que s'elaborin criteris i un marc conceptual útil per guiar les decisions sobre les polítiques de cribratge (Andermann *et al.*, 2010; Andermann *et al.*, 2011). L'Agència Executiva de Sanitat i Consum de la Unió Europea ha finançat la licitació *Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union*, en la qual els experts han elaborat un document que, tot i que no arriba a recomanar una fase cribratge comuna, proposa un model de matriu per elaborar decisions basat en els criteris de Wilson i Jungner (Cornel *et al.*, 2011).

En síntesi, com a criteris per al Programa de cribratge neonatal a 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 Comitè Nacional de Cribratge del Regne Unit (Downing i Pollitt, 2008) i el Grup de treball de la Ponència de cribratge de la Comissió de Salut Pública (Ministerio de Sanidad y Consumo, *Documento marco sobre cribado poblacional*, 2011). **A més, per cada malaltia, cal considerar els graus de recomanació i els nivells d'evidència que es descriuen en l'apartat 4.2, basant-se en les dades publicades i l'experiència de programes precedents.**

Criteris que s'han de complir abans d'iniciar el cribratge d'una malaltia

La malaltia

- Ha de ser un problema important de salut.
- L'epidemiologia i l'evolució natural de la malaltia s'han d'entendre adequadament i cal un factor o marcador de risc que es pugui detectar en un període latent o simptomàtic precoç.
- Cal que totes les intervencions primàries que siguin rendibles s'hagin implementat prèviament, tenint en compte 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 en la població i s'ha de definir i consensuar un valor de tall adequat.
- La prova ha de ser acceptable per a la població.
- Cal una política consensuada sobre les proves diagnòstiques per als nadons que donin positiu en la prova de cribratge, les opcions disponibles per al tractament dels nadons i l'aconsellament genètic per a les famílies.

El tractament

- Cal una intervenció o tractament per als pacients identificats mitjançant la detecció precoç, amb proves científiques que el tractament precoç té un resultat millor que el tractament tardà.
- Cal una política consensuada, basada en les proves, per atendre els nadons als quals s'ha d'oferir tractament. Això inclou evitar la medicalització excessiva, perquè genera ansietat en els 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 tractament clínic de la malaltia i el seu resultat abans de formar part del programa de cribratge.

El programa de cribratge

- Calen assaigs aleatoritzats d'alta qualitat que demostrin que el cribratge és eficaç a l'hora de reduir la morbiditat i la mortalitat. Quan això no sigui possible per raons epidemiològiques o ètiques, s'ha de fer una cerca sistemàtica de l'experiència recollida en la literatura científica per trobar l'evidència necessària.
- Cal demostrar que el programa de cribratge complet (prova de detecció, proves diagnòstiques, tractament i intervenció) és clínicament, socialment i èticament acceptable per als professionals sanitaris i els ciutadans.
- Els beneficis del programa de cribratge han de superar els danys físics o psicològics causats per la prova de detecció o pels procediments diagnòstics i terapèutics.
- 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 conjunt.
- Cal un pla directiu i de monitoratge del programa i un conjunt consensuat d'estàndards de garantia de qualitat.

- Abans de començar el programa ha d'estar disponible tota la infraestructura necessària quant a personal, analítiques, proves de diagnòstic, proves de tractament i organització.
- Cal haver considerat prèviament totes les opcions de tractament de la malaltia, per garantir que no hi ha cap alternativa rendible.
- S'ha de facilitar informació basada en l'evidència i explicar 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 de les malalties relacionades i disposat així dels arguments científics pertinents per justificar les decisions.

A més dels criteris d'inclusió d'una malaltia en el cribratge neonatal, des d'un punt de vista pragmàtic és útil formular també els **criteris d'exclusió** (Politt, 2010) per a:

- malalties que no tenen conseqüències clíniques (p. ex. histidinèmia, sarcosinèmia);
- malalties amb significat clínic dubtós (p. ex. deficiència d'acil-CoA-deshidrogenasa de cadena curta) i
- malalties amb una baixa especificat del cribratge (presenten un valor positiu predictiu baix).

El cribratge neonatal de malalties sense tractament té valor per a alguns pares, perquè és rellevant per a la planificació familiar i pot evitar una possible «odissea diagnòstica», però no afegeix res al benestar del nadó i també priva els pares de viure normalment el període en què el nen romandrà asimptomàtic.

4.2 Graus de recomanació i nivells d'evidència

El document *Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry*, una guia de pràctica clínica de l'Acadèmia Nacional de Bioquímica Clínica, estableix que les malalties han de tenir un grau de recomanació A o B, i un nivell d'evidència científica I o II (Bennett *et al.*, 2009; Dietzen *et al.*, 2009). El document *Programas de cribado neonatal en España. Actualización y propuestas de futuro* (Marín *et al.*, 2009) també adopta i dona suport a aquests criteris.

Grau de recomanació

Recomanació A: es recomana fermament la inclusió de la malaltia. Hi ha àmplia evidència que demostren 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, qualitat i consistència dels estudis.

5. Proposta de malalties que s'han incloure en el Programa

Els programes de cribratge neonatal estan evolucionant molt ràpidament en el món occidental a causa de l'ampliació del coneixement de les malalties, les millores en el tractament i l'aparició de noves tecnologies que fan possible detectar-les durant els primers dies de vida. El PCN a Catalunya ha estat capdavanter en aquest tipus d'actuació en el camp de la salut pública i és per això que creiem que cal revisar-lo profundament.

La proposta de malalties que es presenta en aquest document s'ha fet sobre la base de l'evidència científica a escala internacional, a més del consens i les recomanacions de malalties que cal incloure en els programes de cribratge neonatal que proposa l'Acadèmia Nacional de Bioquímica Clínica (Dietzen *et al.*, 2009), i el document *Programas de cribado neonatal en España. Actualización y propuestas de futuro* (Marín *et al.*, 2009). També s'han tingut en compte els documents elaborats per organismes governamentals a Alemanya (Ministeri Federal de Sanitat, Programa de cribratge neonatal, 2005), els Països Baixos (Gezondheidsraad, 2005), el Regne Unit (Burton i Moorthie, 2010) i França (Haute Autorité de Santé, 2011).



La taula 4 mostra les malalties proposades, les quals s'han classificat en quatre grups:

- trastorns del metabolisme dels aminoàcids,
- trastorns del metabolisme dels àcids orgànics,
- trastorns del metabolisme del àcids grassos i
- altres malalties.

L'ampliació del PCN té en compte la incidència de la malaltia, el grau de recomanació i el nivell d'evidència científica, l'experiència en altres països i els beneficis derivats del cribratge de la malaltia, a més d'una planificació en tres fases per implementar-lo.

La proposta de la taula 4 inclou les malalties amb grau de recomanació i nivell d'evidència AI o AII, i alguna malaltia amb BI o BII que té —malgrat que el grau de recomanació no pugui ser del nivell A per manca, en alguns casos, de prou dades publicades— en aquests moments una inclusió consolidada en els PCN.

Cronograma

En una primera fase es proposa implementar el cribratge dels trastorns del metabolisme dels aminoàcids, àcids orgànics i àcids grassos.

En una segona fase es proposa implementar el cribratge de la malaltia de cèl·lules falciformes, ja que la detecció i el tractament precoç disminueix notablement la mortalitat i morbiditat. L'arribada d'immigrants procedents de països amb una alta prevalença d'aquestes síndromes ha fet que Catalunya tingui actualment una composició demogràfica que fa molt recomanable el cribratge neonatal.

En una tercera fase, després de l'anàlisi oportuna amb professionals de l'àmbit de la pediatria i experts en cribratge, es pot valorar la situació a Catalunya de malalties com la deficiència de biotinidasa, la galactosèmia, la hiperplàsia suprarenal congènita i d'altres, com ara les immunodeficiències, i si escau, incorporar-les al programa.

Respecte a aquestes darreres malalties:

- La deficiència de biotinidasa té una incidència molt baixa, però es compensa per la senzillesa del mètode (espectrofotomètric amb un *kit* comercial) i els beneficis en la

prevenció d'una malaltia neurològica greu en els pacients amb deficiència greu de biotinidasa.

- El cribratge neonatal de la galactosèmia es fonamenta en la prevenció de la mortalitat neonatal (principalment per sèpsies). No obstant això, i malgrat el tractament precoç, el resultat a llarg termini és dolent, amb disfunció neurològica i alta incidència de fallida ovàrica en les nenes, possiblement a conseqüència dels danys produïts en el període fetal (Hughes, *et al.*, 2009; Berry i Elsas, 2010). En un estudi retrospectiu fet a Alemanya es remarca que abans de la introducció del cribratge neonatal morien 19 de cada 49 pacients, mentre que amb el cribratge només se'n mor 1 de cada 99 (Schweitzer-Krantz, 2003). Això fa que el grau de recomanació sigui molt alt. La galactosèmia és una malaltia que té una manifestació clínica urgent. No tenim dades a Catalunya i, per tant, no sabem si la vigilància clínica actual proporciona un diagnòstic a temps. Caldria investigar amb els pediatres la nostra situació per tenir més elements de decisió amb vista a implantar-ne el cribratge neonatal.
- La hiperplàsia suprarenal congènita (HSC), causada per la deficiència de l'enzim esteroide 21-hidroxilasa, gaudeix d'un consens ampli i creixent, ja que si no es diagnostica i tracta precoçment pot causar la mort del nadó per xoc, hiponatrèmia i hipercalèmia. Les nenes generalment tenen els genitals ambigus, però els dels nens són normals. Per tant, el cribratge neonatal permet identificar els nadons amb la forma greu amb pèrdua salina abans que presentin la crisi suprarenal, i se'n redueix la mortalitat i la morbiditat, especialment en els nens. El valor positiu predictiu del cribratge amb immunoassaig és baix i per millorar-lo s'ha d'emprar un algoritme de dos passos amb LC-MS/MS o DNA. Malgrat tot, l'HSC pot romandre sense diagnòstic en nadons que moren sobtadament, i per això es fa difícil demostrar els beneficis del cribratge comparant la mortalitat per HSC en poblacions amb cribratge i sense (per a més informació, consulteu la revisió de White, 2009). El fet que les crisis amb pèrdua salina puguin sobrevenir durant les dues primeres setmanes de vida condiciona fortament el cronograma de l'algoritme de cribratge i l'obtenció de resultats a temps. Caldria, per tant, com s'ha comentat en el cas de la galactosèmia, investigar amb els pediatres la nostra situació actual per tenir més elements de decisió amb vista a implantar-ne el cribratge neonatal.

La inclusió en el programa del cribratge neonatal de la galactosèmia i l'HSC, de cap manera substitueix uns serveis efectius de diagnòstic d'aguts. Així mateix, cal remarcar que hi ha

trastorns del metabolisme intermediari que poden aparèixer en el període neonatal i que no es detecten mitjançant el cribratge amb MS/MS. Per tant, l'ampliació del cribratge amb MS/MS no elimina la necessitat de dur a terme una anàlisi exhaustiva i urgent d'àcids orgànics urinaris i d'aminoàcids plasmàtics, en tots els nadons crítics amb la simptomatologia adient.

6. Aspectes ètics i legals

A fi de considerar els aspectes ètics i legals, cal precisar que quan un programa de cribratge està dirigit a detectar i tractar malalties genètiques, com les que majoritàriament són objecte dels programes de cribratge neonatal, aquest es considera un programa de *cribratge genètic*. De fet, és el cribratge genètic més universalment estès, i per això és objecte de recomanacions ètiques i disposicions legals que consideren aquesta realitat (vegeu el document *Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes. 2008* i la Llei 14/2007, del 4 de juliol, d'investigació biomèdica, els quals inclouen apartats específics referits al cribratge neonatal).

D'acord amb els quatre principis ètics rellevants en medicina (autonomia, beneficència, no-maleficència i justícia), i perquè pugui ser aprovat per l'autoritat competent després d'haver estat valorat per un comitè d'ètica independent, tot programa de cribratge ha de tenir en compte els aspectes generals següents: la rellevància per a la població a qui va dirigit; la validesa científica i eficàcia; la disponibilitat de les mesures terapèutiques o preventives per a la malaltia objecte del cribratge; la garantia d'accés universal i equitatiu i una informació prèvia adequada amb relació als objectius del programa i la manera d'accedir-hi, incloent-hi la naturalesa voluntària de la participació.

Per tant, són molt rellevants la participació informada i els procediments de consentiment; l'educació i la necessitat d'aconsellament genètic dels pares; el respecte a la privacitat i la confidencialitat (sistemes d'informació i protecció de les dades); la protecció de les persones diagnosticades enfront de la possible discriminació causada per la informació genètica; la integració del programa en el context del sistema de salut i la qualitat total del programa (Hodge 2004; Pàmols *et al.*, 2010). Hi ha consideracions que són específiques per al cribratge neonatal i que, en part, han estat conseqüència de l'expansió de les noves tecnologies:

- La necessitat d'evitar els possibles danys psicològics, per exemple l'ansietat dels pares que reben un resultat que finalment serà un fals positiu (Tarini *et al.*, 2006; Gurian *et al.*, 2006; Howell, 2006).
- L'ètica dels cribratges en absència de beneficis clínics demostrats (vegeu el document *The changing moral focus of newborn screening 2008*). Com a intervenció de salut pública, el cribratge neonatal d'una malaltia només es pot emprendre quan els beneficis superen substancialment els riscos (Bailey *et al.*, 2006; Grosse *et al.*, 2006; Pollitt 2007; Baily i Murray, 2008; Moyer *et al.*, 2008; Pollitt, 2009).
- Els aspectes relacionats amb la detecció incidental de l'estat heterozigot en menors (Miller *et al.*, 2009; Borry *et al.*, 2009; Ameisen *et al.*, 2007).
- L'ús de les mostres romanents amb propòsits de recerca més enllà del programa.

Finalment, cal reflexionar sobre la dimensió ètica dels costos en salut pública i la càrrega de valors que comporta el procés de decisió sobre els cribratges (Baily *et al.*, 2008; Grosse *et al.*, 2009; Saarni *et al.*, 2008; Potter *et al.*, 2009). L'equitat i la transparència han de regir el desenvolupament d'aquest procés.

El protocol del PCN a Catalunya s'ha de revisar tenint en compte tots els aspectes ètics remarcats i adequar-lo a la normativa de la Llei d'investigació biomèdica que es va promulgar el 2007, incloent-hi l'avaluació per un comitè d'ètica independent.

Així mateix, cal ressaltar la conveniència de fer arribar informació als pares des del moment en què es comença a preparar el naixement i fins després del part, cosa que ja s'està fent a Catalunya.

7. Avaluació del programa

Per avaluar l'eficàcia i la qualitat del PCN 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 dels costos, els beneficis i la satisfacció, caldria avaluar fonamentalment els indicadors de processos i de resultats que tenim ben definits en el sistema informàtic del cribratge neonatal i d'altres que són importants per determinar 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 de targetes defectuoses / nombre total
- Nombre de segones mostres per cada malaltia

Indicadors de qualitat analítica

- Participació en programes externs de garantia de la qualitat
- Certificació del laboratori segons les 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 cada malaltia

- 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)

8. Cronograma

L'ampliació del Programa de cribratge neonatal a Catalunya s'ha de dur a terme en tres fases consecutives:

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.

Primera fase (dotze mesos): malalties que es detecten per MS/MS

• Primer mes. Instal·lacions i infraestructura:

- Condicionament de l'espai.
- Instal·lació dels equips d'espectrometria de masses.

• Segon mes. Formació i posada al punt:

- Coneixement i entrenament tecnològic.
- Elecció dels valors de tall (*cut-off*).
- Adaptació del programa informàtic Nadons al nou contingut del cribratge.

• Tercer i quart mes. Processament de mostres:

- Documentació i resolució d'incidències i
- Verificació i correcció dels valors de tall (*cut-off*) amb mostres de la nostra població.

• Resta de l'any:

- Processament de mostres.
- Realització de proves de segon nivell que confirmen les deteccions o les descartin.
- Anàlisi dels falsos positius.



- Verificació i correcció dels valors de tall (*cut-off*) amb un nombre de mostres estadísticament significatiu de la nostra població.
- Nova anàlisi dels casos positius amb els possibles nous valors de tall basats en la nostra població.
- Documentació i resolució de noves incidències.
- Adaptació dels informes de comunicació de resultats, als pares i les institucions, a la nova realitat del programa.
- Reorganització de tasques i circuits del laboratori de cribratge neonatal.
- Decisió sobre la data d'inici del programa amb lliurament de resultats.

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

- Primer mes. Infraestructura i formació:

- Condicionament de l'espai.
- Instal·lació dels equips.
- Coneixement i entrenament tecnològic.
- Adaptació del programa informàtic Nadons al nou contingut del cribratge.

- Segon mes. Processament de mostres:

- Documentació i resolució d'incidències.

- Del tercer al sisè mes:

- Anàlisi de les síndromes falciformes detectades.
- Anàlisi d'altres hemoglobines patològiques i decisió de consens sobre aquestes.
- Documentació i resolució de noves incidències.
- Adaptació dels informes de comunicació de resultats, als pares i les 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.

Tercera fase (sis mesos): galactosèmia, deficiència de biotinidasa i hiperplàsia suprarenal congènita

- Primer mes. Infraestructura i formació:
 - Reorganització de l'espai
 - Instal·lació dels equips
 - Coneixement i entrenament tecnològic
 - Adaptació del programa informàtic Nadons al nou contingut del cribratge
- Segon mes. Processament de mostres sense donar resultats:
 - Documentació i resolució d'incidències
 - Elecció dels valors de tall (*cut-off*)
- Del tercer al sisè mes. Processament de mostres:
 - Coneixement dels falsos positius.
 - Anàlisi de les possibles deteccions.
 - Documentació i resolució de noves incidències.
 - Verificació i correcció dels valors de tall (*cut-off*) amb mostres de la nostra població.
 - Adaptació dels informes de comunicació de resultats, als pares i les institucions, a la nova realitat del programa.
 - Reorganització de tasques i circuits del laboratori de cribratge neonatal.
 - Decisió sobre la data d'inici del programa amb lliurament de resultats.

9. Referències bibliogràfiques

Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes. Estrasburg, 27 de setembre de 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;86(4):317-9.

Andermann A, Blancquaert I, Déry V. Genetic screening: a conceptual framework for programmes and policy-making. *J Health Ser Res Policy.* 2010;15(29):9-97.

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

Bailey DB, Beskow LM, Davis AM, Skinner D. Changing perspectives on the benefits of newborn screening. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12:270-9.

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

Bennett J Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead WJ, Hannon WH, Dietzen DJ, et al. Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *The National Academy of Clinical Biochemistry, Laboratory Medicine Practice Guidelines.* 2009.

Berry GT, Elsas LJ. Introduction to the Maastricht Workshop: Lessons from the past and new directions in galactosemia. *J Inherit Metab Dis.* 2010;34(2):249-55.

Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(4):439-44.

Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierickx K; Public and professional Policy Committee (PPPC) of the European Society of Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(6):711-9.

Bundesministerium für Gesundheit ('Ministeri Federal de Salut d'Alemanya'). Programa de cribratge neonatal (2005). [Accessible a: www.g-ba.de/cms/upload/pdf/abs5/beschluesse/2004-12-21-Kinder-TMS.pdf]

Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening a review of the evidence. National Institute for health Research. Foundation for Genomics and Population Health; 2010. [Accessible a: www.phgfoundation.org]

Cornel M, Rigter T, Weinreich S, Burgard P, Hoffman GF, Lindner M, et al. Newborn Screening in Europe. Expert opinion document. Final 28/08/2011.



Chace DH, DiPerna JC, Naylor EW. Laboratory integration and utilization of tandem mass spectrometry in neonatal screening: a model for clinical mass spectrometry in the next millenium. *Acta Pediatr Suppl.* 1999;432:45-7.

Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead WJ, Hannon WH, Garg UC, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry; executive summary. *Clin Chem.* 2009;55:1615-26.

Downs SM, van Dyck PC, Rinaldo P, McDonald C, Howell RR, Zuckerman A, et al. 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 RJ. Newborn screening in the UK- past, present and future. *Ann Clin Biochem.* 2008;45:11-7.

Haute Autorité de Santé. Recommandations pour l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD. Recommandations en Santé Publique-juin 2011. [Accessible a: www.has-sante.fr]

Gezondheidsraad. Neonatal Screening. Publication n° 2005/11. ISBN 90-5549-572-7. [Accessible a: www.healthcouncil.nl]

Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:76-85.

Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren HS. Expanded Newborn Screening for Biochemical disorders: The effect of a false positive result. *Pediatrics.* 2006;117:1915-21.

Grosse SD, Boyle CA, Kenneson A, Khoury MJ, Wilfond BS. From public health emergency to public health service: the implications of evolving criteria for newborn screening panels. *Pediatrics.* 2006;117:923-9.

Grosse SD, Dezateux C. Newborn screening for inherited metabolic diseases. *Lancet.* 2007;369:5-6.

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(2):106-15.

Hodge JG Jr. Ethical issues concerning genetic testing and screening in public health. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;125C(1):66-70.

Howell RR. The high price of false positives. *Mol Genet Metab.* 2006;87:180-3.

Hughes J, Ryan S, Lambert D, Geoghegan O, Clark A, Rogers Y, et al. Outcomes of siblings with classical galactosemia. *J Pediatr.* 2009;154:721-6.

Jané M, Prats R, Plasència A. Educació maternal. Preparació per al naixement. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. [Accessible a: http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2056/matern_educ_cat.pdf]

Jané M, Vidal MJ, Tomás Z, Cabezas C. Indicadors de salut maternoinfantil. Catalunya, 2009. [Accessible a: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2057/indica2009.pdf>]

Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:430-8.



Mañú M. Aportación al estudio de las anemias hereditarias en Cataluña: impacto de la inmigración [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2009.

Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarria L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, González Lamuño D, et al. Programas de cribado neonatal: Actualización y propuestas de futuro; 2009. [Document de consens redactat sota els auspicis de l'Asociación Española para el Estudio de Errores Congénitos del Metabolismo, l'Asociación Española de Pediatría, Sección de Errores Innatos del Metabolismo i la Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular, Comisión de Diagnóstico Perinatal. Accessible a: http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/18/Programas_de_cribado_neonatal_en_Espana:_actualizacion_y_propuestas_de_futuro/]

Mattern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS- based second-tier tests: The Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:585-92.

Miller AF, Robert JS, Hayeems R. Questioning the consensus: managing carrier status results generated by newborn screening. *Am J Public Health.* 2009;99:210-5.

Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 1990;13:321-4.

Mortality Morbidity Weekly Report. CDC. 2008;57(37):1012-5.

Moyer AV, 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.

Pàmpols T, Terracini B, de Abajo F, Feito L, Martín-Arribas MC, Fernández JM, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev Esp Salud Pública.* 2010;84(2):121-6.

Rinaldo P, Zafari S, Tortorelli S, Mattern D. Making the case for objective performance metrics in newborn screening by tandem mass spectrometry. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12:255-61.

Saarni SI, Hofman B, Lampe K, Lühman D, Mäkelä M, Velasco-Garrido M, et al. Ethical analysis to improve decision making on health technologies. *Bull World Health Organ.* 2008;86(8):617-23.

Sahai I, Marsden D. Newborn screening. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2009;46(2):55-82.

Schulze A, Kohlmüller D, Mayatepek E. Sensitivity of electrospray-tandem mass spectrometry using the phenylalanine/tyrosine-ratio for differential diagnosis of hyperphenylalaninemia in neonates. *Clin Chim Acta.* 1999;283:15-20.

Schweitzer-Krantz S. Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosaemia. *Eur J Pediatr.* 2003;162:S50-S53.

Tarini BA. The current revolution in newborn screening: new technology, old controversies. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:767-72.

Tarini BA, Christakis, Welch HG. State newborn screening in the tandem mass spectrometry era: more tests, more false-positive results. *Pediatrics.* 2006;118:448-56.

The Changing Moral Focus of Newborn Screening: An Ethical Analysis by the President's Council on Bioethics. Washington, DC; desembre 2008. [Accessible a: www.bioethics.gov]

Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2004;8(12):iii,1-121.

Pollitt RJ. Introducing new screens: Why are we all doing different things. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:423-9.

Pollitt RJ. Newborn blood spot screening: new opportunities, old problems. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32:395-9.

Pollitt RJ. New technologies extend the scope of newborn blood-spot screening, but old problems remain unsolved. *Acta Paediatr*. 2010;99(12):1766-72.

Potter BK, Avard D, Entwistle V, Kennedy C, Chakraborty P, Maguire M, et al. Ethical, legal, and social issues in health technology assessment for prenatal/preconceptional and newborn screening: a workshop report. *Public Health Genomics* 2009;12:4-10.

White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:490-8.

Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics*. 2009;124(2):e241-8.

Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *WHO Chronicle*. 1968;22(11):473.



ANNEXOS



Taula 1. Malalties que es detecten amb la metodologia analítica MS/MS, agrupades segons el grau de recomanació i el nivell d'evidència científica de l'Acadèmia Nacional de Bioquímica Clínica dels EUA

S'han remarcat en negreta les que estan incloses en la fase primària de cribratge recomanat per a tots els estats.

| Grup | A.I | A.II | B.II |
|---|---|---|---|
| <p>Trastorns del metabolisme dels aminoàcids (catabolisme i transport dels aminoàcids)</p> | <p>PKU, PKU benigna i trastorns de la síntesi o regeneració del cofactor bipterina</p> | <p>Malaltia del xarop d'auró Tirosinèmia de tipus I</p> | <p>Acidúria argininosuccínica Citrul·linèmia Homocistinúria (per deficiència de CBS) Argininèmia Citrul·linèmia de tipus I Citrul·linèmia de tipus II Hipermetioninèmia Tirosinèmia de tipus II Tirosinèmia de tipus III</p> |
| <p>Trastorns del metabolisme dels àcids grassos (en l'oxidació dels àcids grassos)</p> | <p>Deficiència d'acil-CoA-deshidrogenasa de cadena mitjana (MCAD)</p> | <p>Defecte de captació de carnitina Deficiència de 3-OH-acil-CoA-deshidrogenasa de cadena llarga Deficiència de proteïna trifuncional Deficiència d'acil-CoA-deshidrogenasa de cadena molt llarga</p> | <p>Deficiència de carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-1) Deficiència de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT-2) Deficiència de carnitina/acil-carnitina-translocasa (CACT)</p> |
| <p>Trastorns del metabolisme dels àcids orgànics (acidúries orgàniques)</p> | <p>Acidúria glutàrica de tipus I Acidèmia isovalèrica</p> | <p>Acidèmia metilmalònica, CbIA CbIB, mut, CbIC i CbID Acidèmia propiònica Acidúria 3-OH-3-metil glutàrica Deficiència de β-cetotilasa</p> | <p>Acidúria glutàrica de tipus II Deficiència de 3-metil-crotonil-CoA-carboxilasa Deficiència múltiple de carboxilases Deficiència de 2-metilbutiril-CoA-deshidrogenasa Acidúria 3-metilglutacònica Deficiència d'isobutiril-CoA-deshidrogenasa Acidúria malònica</p> |

Taula 2. Situació actual del cribratge neonatal a Espanya (dades facilitades per cada centre i actualitzades en data 25 d'octubre de 2012)

| Taula 2. Situació actual del cribratge neonatal a Espanya (dades facilitades per cada centre i actualitzades en data 25 d'octubre de 2012) | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------------|--------------|-----------------|-----------------------------|----------------------|-----------------|------------------|--------------------------|------------------------|------------------|--------------------|----------------|----------------------------|
| GRUPS DE MALALTIES | Andalusia | Aragó | La Rioja | Principat d'Astúries | Illes Balears | Canàries | Cantàbria | Castella-la Manxa | Castella i Lleó | Catalunya | Extremadura | Galícia | Comunitat de Madrid |
| TÈCNICA ANALÍTICA D'ESPECTROMETRIA DE MASSES EN TÀNDEM | | | | | | | | | | | | | |
| TRASTORN DEL METABOLISME DELS AMINOÀCIDS | | | | | | | | | | | | | |
| Fenilcetonúria | X | X | X | | | | | | | | | | X |
| Malaltia del xarop d'auró | X | X | X | | | | | | | | | | X |
| Tirosinèmia | X | X | X | | | | | | | | | | X |
| Citrul·linèmia de tipus I | X | X | X | | | | | | | | | | X |
| Acidúria argininosuccínica | X | X | X | | | | | | | | | | X |
| Homocistinúria | X | X | X | | | | | | | | | | X |
| TRASTORN DEL METABOLISME DELS ÀCIDS ORGÀNICIS | | | | | | | | | | | | | |
| Acidèmia propiònica | X | X | X | | | | | | | | | | X |
| TFP (deficiència de proteïna trifuncional mitocondrial) | X | X | X | | | | | X | X | X | X | X | X |
| CPT-1 (deficiència de carnitina palmitoiltransferasa de tipus I) | X | X | X | | | | | X | X | X | X | X | X |
| CPT-2 (deficiència de carnitina palmitoiltransferasa de tipus II) | X | X | X | | | | | X | X | X | X | X | X |
| MADD (deficiència múltiple d'acil-CoA-deshidrogenasa) | X | X | X | | | | | X | X | X | X | X | X |
| CUD (deficiència de captació cel·lular de la carnitina) | X | X | X | | | | | X | X | X | X | X | X |
| ALTRES TÈCNiques ANALITiques (cromatografia de capa fina, immuno fluorescència, enzimoimmunoassaig...) | | | | | | | | | | | | | |
| Fenilcetonúria | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Síndrome falciforme | | | | | | | | X | | X | | | X X X |
| Hipotiroidisme congènit | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Deficiència de biotinidasa | | | | | | | | X | | X | X | | |
| Galactosèmia clàssica | | X | X | | | | | X | X | | | | |
| Fibrosi quística | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Hiperplàsia adrenal congènita | | X | X | | | | | X | X | | | | X |
| En blau es mostren les comunitats autònomes que ja apliquen l'espectrometria MS/MS (Andalusia, Aragó, la Rioja, Extremadura, Galícia, Comunitat de Madrid, Regió de Múrcia, Melilla i Ceuta). (*): El País Basc incorporà cinc noves malalties el mes de gener | | | | | | | | | | | | | |
| Totes les comunitats autònomes fan el cribratge de la fenilcetonúria i l'hipotiroidisme congènit. | | | | | | | | | | | | | |

Taula 3. Situació actual del cribratge neonatal a Europa (Loeber, 2007; Pollitt, 2007; i comunicacions personals)

| GRUPS DE MALALTIES | Austria | Bèlgica | Dinamarca | Alemanya | Itàlia | Holanda | Portugal | Polònia | Suïssa | Anglaterra | Noruega | França |
|--|---------|---------|-----------|----------|--------|---------|----------|---------|--------|------------|---------|--------|
| TÈCNICA ANALÍTICA AMB ESPECTROMETRIA DE MASSES-MASSES | | | | | | | | | | | | |
| TRANSTORNS METABOLISME AMINOÀCIDS | | | | | | | | | | | | |
| Fenilcetonúria | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Malaltia del Xarop d'Auró | X | X | X | X | X | X | X | X | | | X | |
| Tirosinèmia | X | X | X | | X | X | X | X | | | X | |
| Citrul·linèmia | X | | X | | X | | X | | | | | |
| Acidúria Argininsuccínica | | | | | | | | | | | | |
| Homocistinúria | X | | | | | X | X | X | | | X | |
| TRASTORNS METABOLISME ACIDS ORGÀNIC | | | | | | | | | | | | |
| Acidèmia propiónica | X | X | X | | X | | X | X | | | X | |
| Acidèmia metilmalònica (Mut) | X | X | X | | X | | X | X | | | X | |
| Acidèmia metilmalònica (Cbl A, CblB) | | | | | | | | | | | X | |
| Acidèmia isovalèrica | X | X | X | X | X | X | X | X | | | X | |
| Deficiència de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa | X | X | X | | X | X | X | X | | | X | |
| Deficiència de 3-hidroxil-3-metilglutaril-CoA liasa | X | X | X | | | X | X | X | | | X | |
| Deficiència de β-cetotilasa | X | X | X | | | | | X | | | X | |
| HCS (holocarboxilasa sintetasa) | | | | | | X | X | | | | | |
| Acidúria glutàrica tipus I | X | X | X | X | X | X | X | X | | | X | |
| TRASTORNS METABOLISME ACIDS GRASSOS | | | | | | | | | | | | |
| MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena mitja) | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena molt llarga) | X | X | X | X | X | X | X | X | | | X | |
| LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena llarga) | X | X | X | X | X | X | X | X | | | X | |
| TFP (def. de proteïna trifuncional mitocondrial) | | | | | | | | | | | X | |
| CPT-1 (carnitina palmitoiltransferasa 1) | X | X | X | X | X | | X | X | | | X | |
| CPT-2 (carnitina palmitoiltransferasa 2) | X | X | X | X | X | | X | | | | X | |
| MADD (def. múltiple d' acil-CoA deshidrogenasa) | | | | | | | | | | | X | |
| CUD (def. en la captació cel·lular de la carnitina) | X | X | X | | | | X | X | | | X | |
| ALTRES TÈNIQUES ANALÍTQUES (cromatografia de capa fina, immunofluorescència, enzimoimmunoanàlisi) | | | | | | | | | | | | |
| Hipotiroidisme congènit | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Hiperplàsia adrenal congènita | X | X | X | X | p | X | | | X | | X | X |
| Fibrosi quística | X | p | | p | X | X | | | | X | X | X |
| Síndrome Falciforme | | p | | | | X | | | | X | | X |
| Galactosèmia | X | p | | X | p | X | | | X | | | |
| Deficiència de biotinidasa | X | p | | X | p | X | | X | X | | X | |

p: prova pilot



Taula 4. Proposta d'ampliació del Programa de cribatge neonatal a Catalunya

QUADRE RESUM DE LES MALALTIES RECOMENDEADES PER L'AMPLIACIÓ DEL CRIBATGE NEONATAL

PRIMERA FASE

| | Grau de recomanació | Incidència | Síntomes clínics | Tractament i actuació precoç | Tècnica analítica i Factibilitat | Beneficis del cribatge |
|--|---------------------|---|---|---|----------------------------------|---|
| TRASTORNS METABOLISME AMINOÀCIDS | | | | | | |
| Hiperfenilalaninèmia/ Fenilcetonúria | A I | 1/9.202 a Espanya | El símptomes s'inicien al voltant dels 6 mesos. La clínica depèn de les concentracions de fenilalanina. La forma greu cursa amb retard mental i motor sever. Pot aparèixer epilèpsia, hiperactivitat, trets psicòtics, eczema, automutilacions i agressivitat | Tractament dietètic: restricció dietètica de Phe. Tractament farmacològic amb BH4 en alguns casos. Hi ha formes molt menys | MS/MS | Desenvolupament neurològic normal |
| Malaltia del Xarop d'Auró | A II | 1/185.000; 1/39.300 a Galícia | Forma clàssica: debut neonatal. Signes encefalopatia, progressant a coma i mort. Forma intermèdia: episodis intermitents de descompensació metabòlica. | Tractament dietètic: restricció leucina, isoleucina, valina i administració de tiamina. | MS-MS | Millora el pronòstic. Evita l'aparició de seqüeles irreversibles |
| Tirosinèmia tipus I | A II | 1/100.000 (molt variable) | Debut entre 15 dies-3 mesos. Insuficiència hepàtica greu, vòmits, alteració creixement, hepatomegalia, icterícia, ascitís, nefromegàlia. Si no es tracta, la malaltia pot derivar a raquitisme, cirrosi hepàtica i hepatocarcinoma | Tractament dietètic: restricció tirosina i fenilalanina. Tractament farmacològic amb NTBC | MS-MS | Millora el pronòstic. Evita la mortalitat per fallida hepàtica i el desenvolupament de hepatocarcinoma |
| Citruïnèmia tipus I | B II | 1/100.000 | En general el debut és neonatal. Encefalopatia i hiperamonèmia, el curs de la malaltia és sever amb vòmits, letargia, coma i èxitus. | Tractament dietètic: restricció proteica i suplement d'arginina. | MS-MS | Millora el pronòstic i disminueix la morbi-mortalitat. |
| Homocistinèria | A 0,76 | 1/58.000 a 1/250.000 molt variable | Generalment s'inicia a durant el període de la lactància, en cara que també hi ha formes adultes: Ectopia lentis, osteoporosis, tromboembolisme i retard mental. | Tractament dietètic: restricció proteica. Tractament farmacològic: vitamina B12, B6, betafina i folat. | MS-MS | Millora el pronòstic. Evita seqüeles irreversibles. |
| TRASTORNS METABOLISME ACIDS ORGÀNICS | | | | | | |
| Acidúria glutàmica tipus I | A I | 1/75.000, a Galícia 1/34.000 | Debut entre els 3-14 mesos. Alteració greu del desenvolupament neurològic associada a crisis encefalopàtiques desencadenada per processos intercurrents (febre, infeccions víriques) o vacunes. | Tractament dietètic: amb restricció proteica i suplement de carnitina. | MS-MS | Desenvolupament neurològic normal en la major part dels casos |
| Acidèmia isovalèrica | A I | Alemanya 1/62.500; EUA 1/250.000 | Fenotip sever neonatal: entre el 3-6 dia de vida: rebuig de l'alimentació, encefalopatia, episodis de letargia, vòmits i coma. Fenotip crònic: apareix durant el primer any de vida desencadenat per infeccions intercurrents o una elevada ingesta proteica. S'han descrit casos asimptomàtics | Tractament dietètic: restricció proteica i suplement de carnitina o glicina. | MS-MS | Desenvolupament neurològic normal en la major part dels casos |
| Acidèmia metilmalònica (Cbl A, CblB) | A II | 1/48.000 | En general debut neonatal amb retard mental, hipotonia muscular i alta mortalitat. En un 10% dels casos la malaltia es presenta passat l'any de vida. | Tractament dietètic: amb restricció proteica, suplement de hidroxocobalamina i de carnitina | MS-MS | Millora el pronòstic i disminueix la morbi-mortalitat |
| Acidèmia metilmalònica (Cbl C, CblD) | A II | 1/48.000 | En general debut neonatal, retard del creixement, anèmia megaloblàstica, convulsions. En un 10% del casos la malaltia es presenta entre els 2-3 mesos de vida. | Tractament dietètic: restricció proteica i suplement de Hidroxocobalamina i carnitina. | MS-MS | Millora el pronòstic i disminueix la morbi-mortalitat. |
| Acidèmia metilmalònica (Mut) | A II | 1/75.000 | En general debut neonatal, amb hipotonia muscular, acidosis, hiperamonèmia i alta mortalitat (molt severa en pacients no tractats) | Tractament dietètic: amb restricció proteica. Tractament farmacològic: amb antibiòtics. Possibilitat de transplantament hepàtic o hepatorenal | MS-MS | Millora el pronòstic. Aquesta malaltia es planteja i és inevitable trobar-la en el diagnòstic de les altres formes d'acidèmia metilmalònica |
| Deficiència de 3-Hidroxi-3-metilglutari-CoA liasa | A II | 1/100.000; A Galícia 1/102.000 | En el 50% dels casos la clínica és neonatal. En la resta de casos al llarg del 2 anys de vida. Hipoglicèmia hipocetòsica, acidosis, hiperamonèmia, convulsions. Alguns pacients han presentat mort sobtada | Tractament dietètic: restricció de leucina, evitar el dejuni perllongat, les dietes cetogèniques i les hiperproteiques. | MS-MS | Millora el pronòstic i disminueix la morbi-mortalitat |
| Deficiència de ß-cetotilasa | A II | 1/100.000 | L'edat de presentació és variable, habitualment entre els 3-10 mesos de vida. Clínica també variable, des de desenvolupament normal fins a episodis de crisi metabòlica, retard sever i èxitus | Tractament dietètic: evitar el dejuni perllongat, les dietes cetogèniques i les hiperproteiques. | MS-MS | Millora el pronòstic i disminueix la morbi-mortalitat |
| Acidèmia propiónica | A II | 1/75.000; 1/102.000 a Galícia, molt variable segons àrea geogràfica | En general el debut és neonatal encara que hi poden haver formes més tardanes. Acidosis metabòlica severa, hiperamonèmia, lesions neurològiques greus, convulsions, hipotonia, èxitus | Tractament dietètic: restricció proteica; Tractament farmacològic: antibiòtics i administració de carnitina | MS-MS | Millora el pronòstic i disminueix la morbi-mortalitat |
| TRASTORNS METABOLISME ACIDS GRASSOS | | | | | | |
| MCAD (deficiència d'acil-CoA deshidrogenasa de cadena mitja) | A I | 1/3.000-17.000 | En general debuta entre els 3-6 mesos. Vòmits i letargia, hepatomegalia, coma, crisis convulsives, colapso multigènica i èxitus. Hepatomegalia. En episodis aguts: hipoglicèmia hipocetòsica. Mort sobtada | Tractament dietètic: Evitar el dejuni perllongat, dieta rica en hidrats de carboni i pobre en grasses, suplementació de carnitina en alguns casos. | MS-MS | Evita la mortalitat. Pronòstic molt bo amb desenvolupament normal. |
| VLCAD (deficiència d'acil-CoA deshidrogenasa de cadena molt llarga) | A II | 1/75.000 | Forma infantil: amb hipoglicèmia hipocetòsica, cardiomiopatia hipertròfica, miopatia, mortalitat elevada. Forma infantil tardana: amb clínica similar encara que més moderada. Forma adolescent o adulta: amb fatiga muscular, mioglobinúria i rabdomiòlisi. | Tractament dietètic: Evitar el dejuni perllongat, dieta rica en hidrats de carboni sobretot els d'absorció lenta. Restricció de triglicèrids cadena llarga, administrar suplement de triglicèrids de cadena mitja i de carnitina (en alguns casos) | MS-MS | Millora el pronòstic i disminueix la mortalitat |
| LCHAD/TFP (deficiència de 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena llarga / deficiència de proteïna trifuncional mitocondrial) | A II | 1/75.000, a Galícia 1/34.000 | La forma lactant-infantil és la més comuna. Hipoglicèmia hipocetòsica, acidosis metabòlica, disfunció hepàtica, cardiomiopatia hipertròfica, debilitat muscular, episodis de rabdomiòlisi. S'han descrit alguns casos de mort sobtada. | Tractament dietètic: Evitar el dejuni perllongat, dieta rica en hidrats de carboni sobretot els d'absorció lenta. Restricció de triglicèrids cadena llarga, administrar suplement de triglicèrids de cadena mitja i de carnitina (en alguns casos) | MS-MS | Millora el pronòstic i disminueix la mortalitat |
| CPT-1 (deficiència de carnitina palmitoiltransferasa 1) | B II | 1/100.000 | En general, debuta entre els 3-6 mesos. Hipoglicèmia hipocetòsica, alteracions hepàtiques i neurològiques, miopatia | Tractament dietètic: Evitar el dejuni perllongat, dieta rica en hidrats de carboni sobretot els d'absorció lenta. Restricció de triglicèrids cadena llarga, administrar suplement de triglicèrids de cadena mitja | MS-MS | Millora el pronòstic i disminueix la mortalitat |
| CPT-2 (deficiència de carnitina palmitoiltransferasa 2/ CACT (deficiència de carnitina-acilcarnitina translocasa) | B II | 1/100.000 | Forma neonatal greu: convulsions, hepatomegalia, hipoglicèmia hipocetòsica, cardiomegalia, hipotonia, debilitat muscular. Forma tardana i forma adulta: crisis de rabdomiòlisi i debilitat muscular. | Tractament dietètic: Evitar el dejuni perllongat, dieta rica en hidrats de carboni sobretot els d'absorció lenta. Restricció de triglicèrids cadena llarga, administrar suplement de triglicèrids de cadena mitja. En alguns casos s'ha administrat carnitina | MS-MS | Pronòstic molt bo. Disminueix la mortalitat. |
| MADD (deficiència múltiple d'acil-CoA deshidrogenases) | B II | 1/100.000 | Neonatal amb o sense anomalies congènites (malformacions cerebrals, facials i renals). Èmia hipocetòsica, acidosis metabòlica, disfunció hepàtica, cardiomegalia, coma i èxitus en molts casos. Tardana: hipoglicèmia hipocetòsica, vòmits, debilitat muscular. Inici dels símptomes entre els 6 mesos-1any; cardiomiopatia, debilitat muscular, hipoglicèmia hipocetòsica. | Tractament dietètic: evitar el dejuni perllongat, dieta baixa en proteïnes i greixos i rica en hidrats de carboni sobretot els d'absorció lenta. Suplements de carnitina i riboflavina. | MS-MS | Millora el pronòstic de la forma tardana i disminueix la mortalitat. No evita la mortalitat de la forma neonatal. |
| CUD (deficiència en la captació cel·lular de la carnitina) | All | 1/100.000, a Galícia 1/102.000 | Inici dels símptomes entre els 6 mesos-1any; cardiomiopatia i debilitat muscular | Tractament farmacològic: suplement oral de carnitina. | MS-MS | Pronòstic molt bo. Evita la mortalitat. |



ALTRES PATOLOGIES ENDOCRINO-METABÒLIQUES

SEGONA FASE

| | | | | | | |
|------------------------|-----|---------------------|---|--|--|--|
| Síndromes falciiformes | A I | A Catalunya 1/4.494 | Els primers símptomes s'inicien entre els <u>3-4 mesos</u> de vida. Hi ha variabilitat clínica: crisis vaso-oclusives doloroses, accident vascular cerebral, crisis pulmonars, segrest esplènic, infeccions | Tractament profilàctic amb antibiòtics i vacunació antineumoocòccica | Electroferesi capilar Cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) | Millora el pronòstic i redueix la mortalitat |
|------------------------|-----|---------------------|---|--|--|--|

TERCERA FASE : pendent de valoració amb els pediatres

| | | | | | | |
|---|--------|-------------------------------------|--|---|--------------------|--|
| Hiperplàsia adrenal congènita (forma clàssica per deficiència de 21 hidroxilasa) | B II | 1/14.000 , a Espanya 1/16.734 | Insuficient producció de cortisol i aldosterona i sobreproducció d'andrògens. La forma amb <u>pèrdua salina (neonatal)</u> pot posar en perill la vida del nadó. La <u>forma virilitzant</u> pura produeix anomalies genitals externes en les nenes. En absència de tractament, nens i nenes amb ambigüitat genital, retard puberal i síndrome de pèrdua salina. | Tractament hormonal substituït amb glucocorticoides i mineralocorticoides | Immunoassaig | El tractament hormonal pot prevenir la pèrdua salina i normalitzar el desenvolupament dels caràcters sexuals |
| Galactosèmia | A 0,88 | Europa 1/35.000 | En general és de presentació <u>neonatal</u> : Vòmits, rebuig de l'aliment, depressió neurològica, i sepsis que posen en perill la vida del nadó. També hi ha <u>formes cròniques</u> que cursen amb cirrosis. | Tractament dietètic: eliminar la galactosa de la dieta | Fluorescència | Evita l'aparició de seqüeles irreversibles, reduir la mortalitat. |
| Deficiència de biotidina | A I | Europa 1/60.000, a Galícia 1/61.226 | S'inicia <u>al voltant dels 2 mesos de vida</u> : Convulsions mioclòniques, hipotonia, dermatitis seborreica, alopecia, conjuntivitis, retard psicomotor, sordera neurosensorial, dificultats respiratòries. | Tractament farmacològic: administrant biotina | Espectrofotometria | Pronòstic molt bo. Els nens tractats precoçment solen romandre asimptomàtics |