



Resultats i situació dels programes de detecció precoç a Espanya*

JR. Alonso Fernández

Coordinador del Laboratori de Detecció Precoç de Malalties Metabòliques a Galícia.

Abans de res, el meu agraïment a l'organització d'aquesta Jornada per comptar amb mi per a l'ocasió.

Enhorabona al Laboratori de Tria Neonatal de Barcelona que, amb el seu més d'un milió de nadons analitzats, és el laboratori amb més llarga i intensa experiència dels que hi ha a Espanya. Aquesta xifra correspon aproximadament al 19% dels nounats analitzats a Espanya des de 1968.

El 1968, a Granada, en el Laboratori de Salut Pública de la llavors Direcció General de Sanitat, el professor F. Mayor Zaragoza va iniciar els Programes de Tria Neonatal a Espanya. El programa de Granada es va començar amb la mostra d'orina, i va passar força temps abans que no s'introduís la mostra de sang.

El programa que va començar el Dr. Sabater a Barcelona, el 1969, va comptar des del primer moment amb la mostra de sang, a més de la d'orina, i va posar a punt enginyosos mètodes analítics que van ser objecte de la Tesi Doctoral de Dr. Maya, dels quals voldria destacar la cromatografia en paper d'aminoàcids en sang, amb un procés d'elució-deposició i fixació de proteïnes i pigments, que el fan molt senzill, pràctic, barat i que resulta sobretot fiable. En el laboratori de Santiago de Compostel·la el fem servir des del primer dia a plena satisfacció, i el destaco aquí perquè crec que és un mètode que es mereix ser conegut. Els qui critiquen la cromatografia en paper en aquests programes, de segur que no el coneixen.

Quan els professors F. Mayor Zaragoza i Magdalena Ugarte van iniciar el Programa a Madrid el 1973, ja van introduir la mostra de sang, fent servir també cromatografia planar, en aquest cas cromatografia en capa fina, també amb un procediment d'elució-deposició i fixació de proteïnes i pigments similar, per bé que una mica més laboriós.

El «Pla Nacional de Prevenció de la Subnormalitat», elaborat el 1977, va permetre l'expansió d'aquests programes a la resta d'Espanya. Els laboratoris existents es van anar incorporant al Pla i se'n van crear d'altres. Des de llavors la direcció i les institucions responsables d'aquests laboratoris han canviat en alguns casos i han trencat de vegades la continuïtat dels laboratoris.

Les dades que exposaré (fonamentalment analítiques) són les que recollim regularment des de la Comissió de Malalties Metabòliques Congènites de la SEQC que presideix el doctor Antoni Maya (Taula I).

A Espanya, des de 1960 fins al 31 de desembre de 1992, vam comptabilitzar 4.905.313 nadons analitzats per a detecció de fenilcetonúria, i es van detectar 358 fenilcetonúries clàssiques. Encara no disposem de les dades de 1993, però podem estimar que en aquest moment els analitzats seran uns 5.300.000 i que hi haurà al voltant de 20 nous casos de fenilcetonúria clàssica.

Segons vaig sentir dir a la Dra. Ugarte, a Granada, el primer fenilcetonúric diagnosticat precoçment va ser una nena que va néixer el 1971.

El Dr. Maya em va informar que el primer diagnòstic precoç en el laboratori de Barcelona va ser el 1970, o sigui que Catalunya es va avançar.

La detecció d'hipotiroidisme congènit la va iniciar deu anys més tard la Dra. Gabriela Morreale de Escobar a Madrid. Des de 1970 a 31 de desembre de 1992 vam comptabilitzar 4.325.481 nadons analitzats per a detecció d'hipotiroidisme congènit i es van detectar 1.486 casos. Podem estimar que, en acabar el 1993, devien ser 4.720.000 els analitzats i es devien declarar uns 160 nous casos.

De les dades de la Taula I es dedueix una incidència prevalent d'1/13.702 per a la fenilcetonúria clàssica. En els quatre anys que van des de 1982 a 1985 es va publicar¹ una incidència d'1/17.200 per a fenilcetonúria clàssica. Llavors faltaven dades de tres laboratoris i la cobertura era lluny de ser completa. Al començament dels programes es va publicar una incidència d'1/9.900 per a la fenilcetonúria clàssica².

En els quatre anys que van des de l'1 de gener de 1989 al 31 de desembre de 1992, en què: (Taula II)

la introducció de la informàtica ha permès una millor distinció entre infants analitzats i mostres rebudes;

la comptabilització d'únicament les deteccions de la Tria Neonatal és més rigorosa;

es van registrar els casos d'altres hiperfenilalaninèmies (no fenilcetonúria), també degudes a dèficit de fenilalaninahidroxilasa;

es va assolir, a més, una cobertura quasi completa en aquest període;

les incidències trobades, 1/8.279 conjunta dels dèficits de fenilalaninahidroxilasa, 1/20.250 per a fenilceto-

* Seminari de salut pública. El programa de diagnòstic precoç neonatal a Catalunya. Barcelona, 1994.

TAULA I
LABORATORIS DE DETECCIÓ PRECOÇ NEONATAL DE METABOLOPATIES I HIPOTIROÏDISME CONGÈNIT
RESUM DE RESULTATS FINS AL 31 DE DESEMBRE DE 1992

Laboratoris	Fenilcetonúria			Hipotiroïdisme congènit		
	Any començament	Nadons analitzats	Detectats	Any començament	Nadons analitzats	Detectats
Alacant	1986	90.799	1	1986	90.799	27
Badajoz	1984	109.625	8	1984	110.100	25
Barcelona (i Balears)	1969	953.095	54	1982	673.907	326
Bilbao	1982	174.437	10	1982	174.473	74
Granada	1968	365.942	37	1981	237.566	103
La Laguna	1981	187.014	3	1981	187.014	50
La Rioja	1975	41.272	0	A Saragossa HCU		
Madrid	1973	738.287	93	1978	657.738	212
Màlaga	1978	167.505	8	1978	177.868	65
Múrcia	1976	302.683	15	1981	229.585	79
Oviedo	1983	69.279	4	1982	83.007	23
Pamplona	1980	48.696	2	1980	48.696	14
Santander	1981	193.406	14	1981	220.656	77
Santiago Compostel·la	1978	261.218	16	1978	261.218	94
Sevilla HVM	1975	401.986	36	1981	397.283	82
Sevilla HVR	1979	178.019	22	1981	153.538	26
Talavera de la Reina	1989	46.686	5	1989	46.686	18
València	1977	324.131	15	1978	336.607	121
Valladolid	1990	52.924	0	1990	52.924	15
Saragossa HCU	1984	26.827	1	1979	130.296	38
Saragossa HMS	1974	171.482	14	1986	55.470	17
Totals		4.905.313	358		4.325.431	1.486
Incidències			1:13.702			1:2.911

núria, més baixa que la d'altres hiperfenilalaninèmies 1/18.998, poden ser més correctes.

Per a l'hipotiroïdisme congènit, de les dades de la Taula I es dedueix una incidència prevalença d'1/2.911, que és propera als resultats del període 1982-1985: 1/8.168¹, a la del començament dels programes, 1/2.338³, i a la trobada en els anys 1989 a 1992: 1/2.462 (Taula II).

La cobertura va passar del 80.6% el 1981³ al 79 i 86% el 1985 (metabolopaties i hipotiroïdisme congènit, respectivament)¹.

El 1992 es van analitzar 396.171 nadons per a detecció d'hipotiroïdisme congènit, la qual cosa suposa pràcticament el 100% dels nascuts (l'última dada que subministra l'INE és de 1991, 386.014 nascuts, encara provisional; segons això, estaríem per damunt del 100%: les dades definitives sempre són més altes). Amb aquesta dada, la cobertura per a detecció de fenilcetonúria, 398.718 nounats analitzats, resulta del 99.4% el 1992.

La cobertura pròxima al 100% es va assolir sobre la base de la participació voluntària de les famílies. No hi ha legislació que reguli aquests programes. En algunes Comunitats Autònomes s'han elaborat pautes organitzatives, sense caràcter normatiu. Fa una mica més d'un

any la Comunitat de Madrid ha dictat una ordre⁸ que regula alguns aspectes del programa. Aquesta cobertura s'ha aconseguit amb diversitat d'estratègies de presa de mostra, evidentment totes vàlides, que s'han adaptat a les circumstàncies de cada lloc i que en alguns casos han variat al llarg dels anys.

Els 20 mapes de la figura contenen més de 22 organitzacions diferents de presa de mostres (en 2 dels mapes hi ha inclosos dos laboratoris). Les mostres que rep cada laboratori s'obtenen i s'envien segons un «protocol» general, que, per als nascuts a determinades maternitats, s'altera.

Actualment, a Espanya, la presa de mostres als nous nats per a tria neonatal està organitzada d'acord a tres models diferents.

Segons les dades de 1992, aproximadament al 89% dels analitzats se'ls va prendre una primera mostra a la maternitat, o bé sang de cordó o bé perifèria capil·lar, i una segona mostra després d'abandonar l'hospital, a partir del 5è dia de vida. A Extremadura i a La Rioja, alhora que s'obté la segona mostra de sang, també es recull l'orina. La primera mostra s'utilitza per a detecció d'hipotiroïdisme congènit (i hiperplàsia adrenal congènita en alguns laboratoris -Badajoz i Madrid-; també a Bilbao i a

Múrcia es fa aquesta detecció en mostres recollides ambulatòriament), i la segona per a detecció de metabolopaties (fenilcetonúria), a més de ser útil per repetir les anàlisis en aquells casos en què, en la primera, el resultat fos sospitós de patologia. Així estan funcionant els programes d'Extremadura, Andalusia –tret de la província de Sevilla, en què es fa una sola presa extrahospitalària–, Comunitat de Madrid, Principat d'Astúries, La Rioja i Cantàbria. També els nascuts a l'Hospital Clínic de Salamanca són analitzats d'aquesta manera. A Extremadura, per tal de simplificar l'acte de presa de mostres, algunes maternitats han decidit reunir en un sol acte la presa, citant els infants en el setè dia de vida, sense que disminueixi la cobertura. En els laboratoris on reben aquest doble mostreig, la cobertura del segon mostreig respecte del primer és lleugerament més baixa, i va del 100% d'Oviedo al 93.4% de Granada, malgrat que des del laboratori de Granada, igual que en els altres, reclamen la segona mostra quan no la reben. A l'Hospital Clínic de Madrid són analitzats els nascuts allà, aproximadament 1.000/any, per a detecció d'hipotiroidisme congènit (les seves dades no estan comptabilitzades en aquesta exposició), per la qual cosa el laboratori de Madrid analitza més infants amb la segona mostra que no pas amb la primera.

A la resta d'Espanya es fa un únic mostreig, o bé en el moment de l'alta de la maternitat, no abans del tercer dia de vida, repetint la presa si és anterior a les 48 hores, o bé a partir del cinquè dia (5è a 7è, o 5è a 8è). Se cita el nen o bé a la maternitat, en un punt de presa de mostra prefixat, o bé enviant-lo a la Xarxa d'Atenció Primària.

Segons les dades de 1992, aproximadament al 81% dels analitzats se'ls va prendre la mostra en el moment de l'alta; és de la manera com estan organitzats els programes de Catalunya, Comunitat Valenciana, Canàries i Aragó, tret dels nascuts a l'Hospital Clínic de Saragossa, que són citats al 5è dia, igual que a Egea i Calataiud, i els nascuts a clíniques privades de Saragossa, que acudeixen entre el tercer i el sisè dia a l'Hospital Miquel Servet perquè els facin la presa. A Las Palmas de Gran Canària fan la presa el segon dia i en alguns casos realitzen una segona presa el setè dia.

Aproximadament a un 30% dels analitzats el 1992 se'ls va prendre la mostra a partir del cinquè dia de vida. És la forma en què estan funcionant els programes a la Comunitat de Múrcia, Balears, Navarra, Galícia, Castella-la Manxa, Castella-Lleó (llevat dels nascuts a l'Hospital Clínic de Salamanca), província de Sevilla, i País Basc, tret de Guipúscoa, que fa la presa intrahospitalària el tercer dia. A Àlaba i Biscaia són citats a una «Àrea Base», de les quals n'hi ha dues a Biscaia i una a Àlaba, quan compleixen set dies, per fer la presa. Les mostres de Guipúscoa preses als hospitals són canalitzades a través d'una Àrea Base a Sant Sebastià, al laboratori.

A més dels programes d'Extremadura i La Rioja, els programes de Galícia i de Múrcia inclouen les mostres d'orina, obtingudes simultàniament amb les mostres de sang: sumen el 12% dels analitzats el 1992. En aquest moment no disposem d'una recopilació de les deteccions que van possibilitar aquesta mostra, ni d'altres patologies que es detecten en els programes com a conseqüència de l'ús de tècniques de cromatografia planar per a detecció d'aminoacidopaties, per bé que hi ha comuni-

TAULA II
LABORATORIS DE TRIA NEONATAL - DADES CLINQUES CORRESPONENTS A 1988/89/90/91/92

LABORATORIS	FENILCETONÚRIA (Hiperfenilalaninèmia suau, moderada, severa / HIPERFENILALANINÈMIA (no fenilcetonúria) Benigna										HIPOTIROÏDISME CONGÈNIT														
	Analitzats					Detectats Fenilcetonúria					Detectats Hiperfenilalaninèmia					Analitzats					Detectats				
	1988	1989	1990	1991	1992	1988	1989	1990	1991	1992	1989	1990	1991	1992	1988	1989	1990	1991	1992	1988	1989	1990	1991	1992	
Alacant	13.483	14.021	14.014	14.479	13.822	-	-	-	1	-	-	-	-	-	13.483	14.021	14.014	14.479	13.822	5	1	3	8	3	
Badajoz	13.351	12.591	12.116	13.640	12.043	1	1	3	1	1	2	1	2	2	13.351	12.591	12.116	13.640	12.512	1	3	5	5	1	
Barcelona	53.711	54.609	55.571	55.579	58.619	-	1	4	3	3	3	3	6	3	53.711	54.609	55.571	55.579	58.619	22	34	60	36	26	
Bilbao	18.212	17.372	16.628	16.588	16.689	3	-	1	2	-	-	6	-	1	18.212	17.372	16.628	16.588	16.689	5	7	3	2	4	
Granada	22.653	22.773	23.127	24.224	23.057	-	1	1	2	4	4	-	-	-	25.601	25.525	25.116	24.857	24.678	7	10	15	8	12	
La Laguna	19.416	19.185	18.596	17.555	18.052	-	-	-	-	1	1	1	1	2	19.416	19.185	18.596	17.555	18.052	6	5	3	6	5	
La Rioja	2.292	2.306	2.283	2.216	2.080	-	-	-	-	-	-	-	1	-	A Saragossa HCU										
Madrid	48.781	47.898	53.766	48.972	51.591	-	1	3	3	6	-	2	3	1	50.069	49.350	54.441	48.972	50.555	23	16	26	27	32	
Màlaga	12.325	14.593	14.645	14.430	15.327	-	1	1	-	2	2	-	3	2	14.802	15.191	14.828	14.430	15.547	3	9	5	6	8	
Múrcia	17.581	18.664	15.938	13.929	14.455	-	1	-	2	-	1	-	1	1	17.581	18.664	15.938	13.929	14.455	5	6	5	7	7	
Oviedo	7.101	6.944	6.708	7.483	7.516	-	1	-	1	-	-	-	-	-	8.018	7.654	7.118	7.483	7.516	-	3	1	3	5	
Balears	6.362	8.120	7.951	8.262	8.104	-	-	1	-	1	1	-	1	1	6.362	8.120	7.951	8.262	8.104	2	1	2	6	3	
Pamplona	4.920	4.819	4.651	4.763	4.698	1	-	-	1	-	-	-	2	-	4.920	4.819	4.651	4.763	4.698	-	2	-	1	1	
Santander	23.053	23.271	9.561	4.521	4.493	3	2	-	-	-	4	2	1	1	23.695	23.958	9.561	4.521	4.527	14	6	2	1	3	
Santiago Comp.	21.676	21.031	20.286	20.650	20.354	1	-	1	1	1	1	1	3	-	21.676	21.031	20.286	20.650	20.354	14	5	15	6	7	
Sevilla HVM	34.364	33.757	37.253	38.206	38.506	-	2	1	1	2	8	2	8	3	38.312	37.744	37.886	39.487	39.526	7	11	7	9	11	
Sevilla HVR	14.729	14.572	12.081	11.198	11.141	3	1	-	-	-	-	1	3	-	12.325	11.865	11.051	11.198	11.141	3	3	1	1	6	
Talavera	-	144	10.094	18.138	18.310	-	-	1	3	1	-	1	-	1	-	144	10.094	18.138	18.310	-	-	-	1	6	11
València	22.371	24.635	25.132	23.927	25.422	-	-	-	-	2	-	2	3	3	22.371	24.635	25.132	23.927	25.422	11	8	11	12	10	
Valladolid	-	-	14.856	19.146	18.922	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	14.856	19.146	18.922	-	-	3	4	8	
Saragossa HCU	3.060	3.381	3.221	2.490	2.088	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.604	5.773	5.614	4.643	4.197	2	-	1	-	3	
Saragossa HMS	7.293	7.474	7.281	7.792	8.429	2	1	-	1	-	-	-	-	1	7.293	7.474	7.281	7.792	8.429	1	-	6	4	2	
TOTALS	367.234	372.160	385.795	388.188	393.718	14	13	17	22	24	27	22	37	24	376.802	379.725	388.729	390.030	396.171	131	130	175	158	168	
Incidències	1/26.231	1/28.628	1/22.694	1/17.645	1/16.405	1/13.601	1/16.916	1/10.427	1/16.405		1/26.231	1/28.628	1/22.694	1/17.645		1/26.231	1/28.628	1/22.694	1/17.645	1/26.231	1/28.628	1/22.694	1/17.645	1/16.405	

cacions i publicacions d'alguns laboratoris que reflecteixen parcialment allò aconseguit⁴⁻⁷.

Exceptuant el País Basc (4.2% dels analitzats el 1992), a la resta d'Espanya el laboratori respon a totes les famílies, enviant els resultats per correu. La família que rep el resultat té la seguretat que la seva criatura ha estat analitzada. No rebre el resultat pot significar que la mostra no ha arribat al laboratori o que s'ha perdut la resposta, raó per la qual s'ha de reclamar.

El pediatre ha d'exigir la presentació dels resultats de les anàlisis per tal de comprovar que l'infant ha estat analitzat. De vegades el laboratori sol·licita la repetició de la presa de mostra, o bé perquè la primera no s'ha rebut en condicions correctes, o perquè va ser mal presa, o per sospitar que hi pot haver alguna patologia, en alguns casos conseqüència de situacions transitòries fisiològiques, o perquè s'aprecia algun artefacte o interferència que pugui associar-se a medicació o altre origen exogen. Sempre que es produeix una d'aquestes sol·licituds s'ha de complimentar immediatament. En tots els casos en què apareix un resultat clarament positiu o sospita fundada, es requereix sempre el nen urgentment pel mitjà més ràpid: telèfon, telegrama, policies locals, forces de seguretat, etc. Es fa, o bé directament des del laboratori a la família, que es dirigeix al centre en què es fan els estudis de confirmació, que pot coincidir amb el laboratori, o a través d'un centre sanitari (maternitat, centre de salut) o d'un metge. Al País Basc, tant les sol·licituds de repetició com les trucades per a confirmació es fan a través de l'«Àrea Base». Al País Basc, la seguretat que l'anàlisi s'ha fet és garantida pel sistema de connexió de les «Àrees Base» amb el laboratori.

Aproximadament al 69% dels analitzats el 1992 a Espanya se'ls va fer una presa de mostra ambulatoria, a partir del cinquè dia de vida, la qual cosa obliga a acudir a un sanitari o a rebre la seva visita (a Castella-la Manxa hi ha organitzada la visita domiciliària), amb tot el que implica de presa de consciència per part de la família de l'acció sanitària que s'està fent, alhora que el sanitari realitza altres labors (detecta icterícies..., etc.). És cert que complica les famílies els dies en què s'estan organitzant amb un nou membre, sobretot quan tenen un dia prefixat i en un lloc que pot ser lluny del seu domicili, no tant quan se'ls dona un termini de dos o tres dies en què poden acudir a qualsevol sanitari, o poden trucar-lo, utilitzant la xarxa pública d'atenció primària que cobreix tota la nostra geografia, la qual cosa suposa, a més, integrar l'acció a la totalitat del sistema de salut, amb avantatges per a tots els programes de salut pública, pel que significa d'educació sanitària i de compromís per part dels sanitaris d'atenció primària. Quan la mostra es pren després d'abandonar la maternitat, la informació que es dona a les famílies, i la forma com es

dóna, és essencial per aconseguir la cobertura del 100% dels naixements. No sembla que s'estigui fent malament, però, com tot, és millorable. Portar el programa fora de l'àmbit hospitalari, a més de descarregar l'hospital de tasques que estan dissenyades per poder ser realitzades a fora (obtenció dels espècimens en paper), reforça altres activitats de promoció de salut, que estan associades a la presa de mostra extrahospitalària.

El 1992, el 10.24% dels infants analitzats per a detecció de fenilcetonúria ho van ser amb un mètode quantitatiu, fluoromètric (3 laboratoris: Bilbao, Pamplona i Valladolid). La resta van ser analitzats amb mètodes semiquantitatius: el 2.67% amb el mètode DIA (els dos laboratoris de Saragossa (HCU i HMS), el 22.12% per cromatografia en paper (2 laboratoris: Barcelona i Santiago de Compostel·la, i, des de 1993, Palma de Mallorca). En el 64.97% dels analitzats es va utilitzar la cromatografia en capa fina (14 laboratoris: Alacant, Badajoz, Granada, la Laguna, els nascuts a la Rioja, Madrid, Màlaga, Múrcia, Oviedo, Santander, Sevilla HVM i HVR, Talavera, València). Els nascuts a La Rioja (0.58%) també són analitzats per DIA.

Les tècniques de cromatografia planar tenen l'avantatge que permeten normalitzar el valor del resultat d'un dels components separats –fenilalanina– respecte dels altres –aminoàcids–, de tal manera que una mostra en general molt concentrada –hiper– o diluïda –hipo– modificarà l'actitud davant d'un mateix resultat. Aquestes situacions poden estar associades a l'obtenció incorrecta de la mostra, a diversa patologia, a condicions nutricionals... etc.

Els laboratoris que empren mètodes semiquantitatius utilitzen el que podríem anomenar punts de tall de seguretat, que disparen l'alarma en el límit de detecció del mètode, amb la qual cosa es converteixen en merament qualitatiu, de manera que quan la fenilalanina es fa detectable es pot discernir del fons que se sol·licita una repetició de presa de mostra, en la major part dels laboratoris, amb anàlisi prèvia d'una altra al·lquota de la mateixa mostra, generalment per mètodes quantitatius (fluoromètric, enzimàtic, HPLC, analitzador automàtic d'aminoàcids, etc). Set laboratoris consideren aquest punt de tall de seguretat en el 2.5 mg/dL (155 umol/L) (Badajoz, Múrcia, Oviedo, Sevilla HVM i HVR, Talavera, Saragossa); cinc el situen en 3 o 2.5-3 mg/dL (182 o 151-182 umol/L)* (Barcelona, Granada, Palma de Mallorca, Santiago, València); tres l'entenen en 3-4, 3.5 o 4 mg/dL (181 umol/L) (Madrid, Santander, Màlaga). Els tres que utilitzen mètodes quantitatius el col·loquen en 2.5-3 mg/dL (151 a 182 umol/L) (Bilbao, Pamplona, Valladolid). Ens falta informació de tres que treballen amb cromatografia en capa fina i d'un que fa servir DIA.

El diagnòstic diferencial de les hiperfenilalaninèmies malignes a través de l'estudi de l'activitat dehidropterin-



reductasa (DHPR) i pterines urinàries es realitza a tres laboratoris (el del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Universitat Autònoma de Madrid, el de València i el de l'Hospital Universitari Virgen Macarena a Sevilla). Segons vaig sentir a dir a la Dra. Martínez Pardo, s'han descrit cinc d'aquests casos a Espanya.

Per a detecció d'hipotiroïdisme congènit es determina TSH. El 1993, 14 laboratoris van fer servir el mètode DELFIA i van analitzar el 82.7% dels nascuts el 1992 (Alacant, Badajoz, Barcelona, Granada, la Laguna, Madrid, Oviedo, Balears, Santiago, Sevilla HVM i HVR, Talavera, València, Valladolid). 7 laboratoris van utilitzar radioimmunoassaigs i van analitzar el 17.3% dels nascuts el 1992 (Bilbao, Màlaga, Múrcia, Pamplona, Santander, Saragossa, HCU i HMS).

El paper absorbent per recollir la mostra és S-S 2992 o 903.

Bibliografia

1. Fraga JM, Alonso Fernández JR. Neonatal Screening Programmes in Spain 1982-1986 a: *Advances in Neonatal Screening*. Ed BL Therrell Jr. Excerpta Mèdica, Amsterdam, 1987; 487-8.
2. Ugarte M. Neonatal Screening Programme for Aminoacid and Congenital Hypotiroïdism in Spain, a: *Neonatal Screening*. Ed Naruse II Irie M. Excerpta Mèdica, Amsterdam, 1983; 491-2.

3. Morreale de Escobar G, Perales MC, Montiel F, Pastor R, Aranda A, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Neonatal Thyroid Screening in Two Areas of Spain, a: *Neonatal Screening*. Eds Naruse H, Irie M, Excerpta Mèdica, Amsterdam, 1983; 115-6.
4. Remón JM, Sánchez J, Ruiz V, Jiménez R, Fraiz FJ, Agudo A, González M. El Screening de Aminoacidopatías empleando Orina. Estudio Familiar de un caso de Inmunoglicinuria. Comunicat al XII Congrés Nacional de la Societat Espanyola de Química Clínica. Múrcia, 29-31 octubre 1993.
5. Agudo A, Fraiz FJ, Sánchez J, Remón JM, Ruiz V, Jiménez R, González M. Estudio Familiar de un caso de Cistionuria y evolución del tratamiento con piridoxina. Comunicat al XII Congrés Nacional de la Societat Espanyola de Química Clínica. Múrcia, 29-31 octubre 1993.
6. Alonso Fernández JR, Castiñeiras DE, Parrado C, Fraga JM, Peña J. Galactose Newborn Screening. Test for Reducing Sugars in Urine Samples Impregnated on Paper, a: *Advances in Neonatal Screening*. Ed BL Therrell Jr. Excerpta Mèdica, Amsterdam, 1987; 233-7.
7. Fraga JM, Alonso Fernández JR, Bóveda MD, Cocho JA, Bravo M, Peña J. The Organization and Methods of Neonatal and Metabolic Screening in the Regional Screening Center of Galicia (Spain), a: *Advances in Neonatal Screening*. Ed BL Therrell Jr. Excerpta Mèdica, Amsterdam, 1987; 481-3.
8. Ordre 918/1992 d'1 de desembre, de la Conselleria de Salut, per la qual es dicten normes en relació amb el Programa de Prevenció de les Minusvàlues. BOCM, 15-12-92.

Alonso JR. Resultats i situació dels programes de detecció precoç a Espanya. *But Soc Cat Pediatr* 1995; 55: 187-191.