

Cribado neonatal de la galactosemia clásica. Revisión sistemática.

Neonatal screening for classic
galactosemia. Systematic review.

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Cribado neonatal de la galactosemia clásica. Revisión sistemática.

Neonatal screening for classic
galactosemia. Systematic review.

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Cribado neonatal de la galactosemia clásica. Revisión sistemática. - Leonor Varela Lema, Lucinda Paz Valiñas, Gerardo Atienza Merino . — Santiago de Compostela : Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 680-14-196-6

Depósito legal: C 2243-2014

1. Tamizaje Neonatal 2. Galactosemia 3. Evaluación de la Tecnología Biomédica I. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t) II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Dirección de avalia-t: Marisa López-García.

Autoría: Leonor Varela-Lema, Lucinda Paz-Valiñas, Gerardo Atienza Merino.

Documentalista: Teresa Mejuto Martí.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Varela-Lema L, Paz-Valiñas L, Atienza Merino G. Cribado neonatal de la galactosemia clásica. Revisión Sistemática. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, 2014. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia agradece a Doña Raquel Zubizarreta Alberdi y a D. Ramón Vízoso Villares del Servicio de Programas Poblacionales de Cribado de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia y al D. Antonio Baldellou Vázquez del departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: Diciembre 2014

Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

NIPO: 680-14-196-6

Depósito legal: C 2243-2014

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Cribado neonatal de la galactosemia clásica. Revisión sistemática.

Neonatal screening for classic
galactosemia. Systematic review.

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Lista de abreviaturas y acrónimos	9
Lista de tablas	11
Lista de figuras	11
Resumen	13
Summary	19
1 Justificación y objetivo	25
2 Búsqueda bibliográfica	27
2.1 Bases de datos consultadas	27
2.2 Selección de los estudios	28
2.3 Extracción y síntesis de la información	29
2.4 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios	29
2.5 Resultados de la búsqueda	30
2.5.1 Búsqueda sobre la enfermedad	30
2.5.2 Búsqueda sobre cribado	30
3 Galactosemia clásica	33
3.1 Clasificación de la galactosemia clásica	33
3.2 Definición y caracterización fenotípica/genotípica	33
3.3 Pronóstico	36
3.3.1 Mortalidad	36
3.3.2 Complicaciones a largo plazo	37
3.3.3 Calidad de vida	39
3.4 Tratamiento	42

4 Diagnóstico de la galactosemia clásica	45
4.1 Descripción general de las pruebas diagnósticas	45
4.1.1 Determinación de metabolitos de la galactosa	45
4.1.2 Determinación enzimática	47
4.1.3 Espectrometría de tándem masas	48
4.1.4 Determinación molecular	48
4.1.5 Otras pruebas.	49
4.2 Descripción de las estrategias de cribado de la galactosemia	49
4.2.1 Relación de países que tienen implementados programas de cribado	49
4.2.2 Descripción de los programas de cribado.	49
4.2.3 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad	53
4.2.4 Beneficios clínicos del cribado de la galactosemia	57
4.2.5 Evaluación económica	60
 5 Cumplimiento de los requisitos para la implantación de los programas de cribado	 65
 6 Bibliografía	 73
 Anexos	 81
Anexo I. Criterios del “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” elaborado por la Ponencia de Cribado Poblacional con representación de todas las CC.AA. y ciudades autónomas (77).	81
Anexo II. Búsqueda bibliográfica.	85
Anexo III. Niveles de evidencia del “Oxford Center for Evidence-Based Medicine” 2011. (78).	91
Anexo IV. Tablas de evidencia	93

Lista de abreviaturas y acrónimos

CC. AA.: Comunidades Autónomas

FP: falsos positivos

GALM: galactosa mutarotasa

GALK: galactoquinasa

GALT: galactosa-1-fostato uridiltransferasa

GALE: UDP-galactosa 4-epimerasa

OMS: Organización Mundial de la Salud.

VP: verdaderos positivos

SNS: Sistema Nacional de Salud

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictive negativo

NNISN: Neonatal Newborn Screening & Global Resource Center

Lista de tablas

Tabla 1.	Criterios de selección de los estudios que tratan sobre la enfermedad	28
Tabla 2.	Criterios de selección de los estudios que evalúan el programa de cribado	29
Tabla 3.	Frecuencia de las principales complicaciones a largo plazo de la galactosemia	41
Tabla 4.	Causas de hipergalactosemia	46
Tabla 5.	Galactosemia clásica: Edad y método de cribado..	52
Tabla 6.	Galactosemia: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento	54
Tabla 7.	Galactosemia clásica: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos	57
Tabla 8.	Cumplimiento de los requisitos para la implantación de los programas de cribado. "Documento Marco sobre Cribado Poblacional"	65

Lista de figuras

Figura 1.	Resultados de la búsqueda sobre la enfermedad	30
Figura 2.	Resultados de la búsqueda sobre cribado.	31

Resumen

Introducción: La galactosemia es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la incapacidad de metabolizar la galactosa en glucosa. En la galactosemia clásica existe una deficiencia de la galactosa 1-fosfato uridiltransferasa (GALT) y la galactosa 1-fosfato no puede ser convertida a glucosa 1-fosfato. Como consecuencia, ante la ingesta de lactosa (que es hidrolizada en el intestino a glucosa + galactosa), cuya fuente principal en el hombre procede de la leche y derivados, la galactosa y la galactosa 1-fosfato se acumulan en sangre y tejidos. Los neonatos que presentan galactosemia suelen presentar rechazo al alimento y manifestaciones tóxicas generales durante las primeras semanas de vida, incluyendo vómitos y diarreas, pérdida de peso, ictericia, hepatomegalia y ascitis. Si no se retira la lactosa, el síndrome tóxico puede evolucionar durante las primeras semanas y dar lugar a complicaciones más graves. La acumulación de galactosa libre dentro del cristalino se puede metabolizar a galactitol, produciendo desnaturalización y precipitación de la proteína lenticular y formación de cataratas. La acumulación a nivel de otros órganos como el cerebro, hígado y riñón puede originar mala absorción tubular renal, cirrosis, insuficiencia hepática o edema cerebral. La galactosemia puede originar una sepsis fulminante por E. Coli durante las primeras semanas de vida. El Cribado Neonatal de galactosemia tiene como objetivo la identificación presintomática y el tratamiento precoz de la galactosemia para reducir la morbi-mortalidad y las posibles discapacidades de la enfermedad.

Objetivos: El presente informe de evaluación surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Galicia. Su objetivo es analizar la evidencia existente sobre el cribado neonatal de galactosemia de cara a apoyar la toma de decisiones sobre su introducción en cartera de servicios del SNS. Se plantea como objetivo específico evaluar los diferentes aspectos de la enfermedad, del tratamiento, y de la prueba de cribado que pueden sustentar la toma de decisiones. Se consideran objetivos secundarios proporcionar información sobre las diferentes estrategias de cribado empleadas a nivel mundial (pruebas diagnósticas, pruebas de verificación, puntos de corte).

Métodos: Con el objetivo de dar respuesta a los requisitos que se consideraron clave para la implantación del cribado en España derivados del “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” se realizaron dos búsquedas sistemáticas de la literatura científica en las principales bases de datos biomédicas. La primera búsqueda se dirigió a buscar información sobre los programas de cribado

implantados a nivel internacional (tasa de detección, S, E, VPP, VPN). Se realizó en febrero de 2014. La segunda búsqueda se centró en recuperar toda la información relevante sobre la enfermedad (definición de la galactosemia, características clínicas, morbi-mortalidad, calidad de vida, tratamiento). Se realizó en mayo de 2014. Los artículos fueron seleccionados por dos investigadores independientes atendiendo a una serie de criterios de inclusión/exclusión previamente predefinidos y la calidad de la evidencia científica se realizó de acuerdo con la escala “*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence*”

Resultados y discusión: En base a tres estudios de carácter retrospectivo que presentan información sobre casos diagnosticados mediante la clínica se estima que la mayoría de los neonatos con galactosemia clásica desarrollan sintomatología característica de la enfermedad en las primeras 2 semanas de vida y la mayoría de los casos graves y muertes por septicemia se producen en este período. Según dos estudios de carácter descriptivo la edad media de hospitalización por sintomatología grave es de 12-13 días. La evidencia disponible, toda ella procedente de encuestas, estudios transversales o series retrospectivas de casos con importantes limitaciones metodológicas (Nivel 4 de evidencia del “*Oxford Center for Evidence-Based Medicine*”) indica que a pesar de la restricción de galactosa desde el nacimiento, la galactosemia clásica puede desarrollar importantes complicaciones a medio-largo plazo. Los pacientes presentan habitualmente coeficientes intelectuales $\leq 80-85$ (32%-83%), trastornos del lenguaje/habla (22%-91%) y trastornos motores (66%). En mujeres la galactosemia se asocia a hipogonadismo hipergonadotrópico (90%-100%). Según dos estudios identificados la galactosemia afecta de forma negativa a la calidad de vida de los pacientes.

La restricción precoz de lactosa se estima que consigue evitar la mayoría de las complicaciones agudas en el período neonatal. De forma general, los documentos de consenso recomiendan que ante el diagnóstico o sospecha clínica de galactosemia se debe retirar la leche materna y las fórmulas con lactosa y sustituirlas por fórmulas sin lactosa y que tengan, además, las proteínas procedentes de la soja durante toda la vida. No existe un consenso respecto a la exclusión de frutas, verduras y otros productos que no presentan un alto contenido en galactosa y las recomendaciones específicas de consumo varían a nivel de los distintos países. Un estudio reciente muestra resultados similares para cumplidores y no cumplidores estrictos de la dieta y algunos pocos autores plantean la necesidad de estudios adicionales de cara a valorar la posibilidad de liberalizar la ingesta de galactosa después del año con estricta vigilancia. A día de hoy tampoco existe un consenso acerca del tratamiento de las variantes Duarte u formas heterocigóticas leves, aunque estudios recientes

también sugieren que la restricción dietética podría no estar justificada en estos pacientes. Todos los estudios recuperados son retrospectivos y carecen de poder estadístico para establecer recomendaciones (Nivel 4 de evidencia del “Oxford Center for Evidence-Based Medicine”).

De la escasa información recuperada a través de la búsqueda se extrae que actualmente no existe un protocolo estándar de cribado neonatal de galactosemia clásica. En la mayoría de los protocolos la prueba inicial se basa en la determinación de galactosa total (galactosa y galactosa 1-P eritrocitaria) y la determinación de la enzima GALT se emplea o bien como prueba de segundo nivel o prueba de verificación, aunque en algunos países como Suecia el cribado se inicia con la determinación semicuantitativa de la enzima GALT. De forma general, los protocolos difieren considerablemente en cuanto a la estrategia, los métodos analíticos empleados y puntos de corte. La determinación de la galactosa se realiza habitualmente mediante métodos microbiológicos cualitativos (test Guthrie) o semicuantitativos (Paigen), tests microquímicos (Fujimora, rapid GAL-DH test), métodos colorimétricos u tándem masas. Entre los métodos más utilizados para la determinación GALT están el test de Beutler y los ensayos radioactivos. Se han descrito múltiples variantes de todos estos procedimientos, existiendo actualmente múltiples kits sencillos para la determinación en el mismo día. Todos los procedimientos de cribado tienen en común que se realizan a partir de una muestra de sangre de talón que se recoge rutinariamente para el cribado de otras metabolopatías congénitas.

En base a los datos de cuatro estudios descriptivos se estimaría una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,9% en todos los programas, aunque estos datos deben ser interpretados con cautela al no existir estudios que realicen una verificación de los casos negativos. Los protocolos de cribado empleados en los diferentes países utilizan distintas pruebas de cribado, puntos de corte y pruebas de verificación y por tanto, difieren en cuanto a la definición de caso positivo. En las cinco publicaciones incluidas en la actual revisión la tasa de falsos positivos varía entre el 0,0005% y el 0,25%. El VPP varía entre el 0% y el 64,3%. Los únicos estudios que obtiene un VPP mayor del 20% son los que presentan datos del programa de cribado sueco y del programa de la CC.AA. de Galicia. El programa de Suecia emplea una estrategia de dos niveles (test de Beutler con Rapid Gal-DH test). En la CC.AA. de Galicia la prueba de cribado consta de cuatro pasos, una determinación de galactosa 1-P mediante MS/MS, una determinación de sustancias reductoras en orina paralela, una cromatografía líquida de capa fina y una HPTLC. En el cálculo del VPP no se tiene en cuenta la tasa de rellamada para la segunda muestra al no existir información sobre este dato. El VPP fue muy bajo en el programa

de cribado de Dinamarca, que emplea exclusivamente MS/MS como prueba diagnóstica.

Los datos existentes son insuficientes para esclarecer en qué medida el cribado es realmente efectivo para reducir la aparición de efectos adversos graves o la mortalidad de los neonatos. Los estudios de cribado recuperados que refieren datos clínicos muestran gran variabilidad en cuanto a la presentación de sintomatología al diagnóstico y mortalidad (0%-100%). En Suecia se hace referencia a que solo han sobrevivido 4 pacientes con galactosemia antes de la puesta en marcha del cribado en 1967 y que únicamente 1 ha muerto después de 1967. En este país el diagnóstico se realiza durante la primera semana de vida.

A día de hoy, no existen estudios comparativos adecuados que permitan evaluar la verdadera efectividad del cribado neonatal de galactosemia frente a la implantación de otras medidas para evitar las complicaciones agudas graves (programas de vigilancia, cribado oportunista). Los únicos datos que existen proceden del programa de vigilancia pediátrica del Reino Unido y estos ponen de manifiesto que la incidencia de casos graves y mortalidad es similar en las regiones que tienen programas de cribado que en las que no cuentan con los mismos, pero no valora las características de la planificación de la atención sanitaria pública en ese país.

Conclusiones

- La galactosemia clásica es una enfermedad que cursa con complicaciones neonatales graves. Con la detección y tratamiento precoz se estima que se podrían llegar a evitar la mayoría de las complicaciones agudas graves y muertes por septicemia que se producen en las primeras semanas de vida.
- La información existente pone de manifiesto que a pesar de un tratamiento dietético precoz, los pacientes con galactosemia clásica pueden presentar importantes complicaciones a medio-largo plazo (déficit cognitivo, trastornos del lenguaje/habla, trastornos motores, etc).
- En base a los datos de cuatro estudios descriptivos se estima que la sensibilidad y especificidad de los programas de cribado está en torno al 100%, aunque estos datos deben ser interpretados con cautela al no existir estudios que realicen una verificación de los casos negativos.
- De forma general las pruebas de cribado presentan una elevada tasa de FP y un VPP bajo. Los únicos estudios que obtiene un VPP mayor

del 20% son los que presentan datos del programa de cribado sueco y del programa de la CC.AA. de Galicia, que emplea cuatro pasos.

- Los protocolos de cribado difieren considerablemente en cuanto a la estrategia de cribado, los métodos analíticos empleados y puntos de corte (actividad GALT $\leq 15\%$ a $\leq 30\%$). Dependiendo del punto de corte existe diferente probabilidad de haber clasificado como positivos a formas heterocigóticas leves o variantes benignas Duarte. A largo plazo, la falta de diferenciación de ciertas formas heterocigóticas leves y la variante Duarte se podría considerar un efecto adverso del cribado.
- No existe información adecuada para establecer si el cribado es realmente efectivo para reducir la frecuencia de efectos adversos graves o la mortalidad de los neonatos. En base a asunciones indirectas y a los datos descriptivos de los programas de Suecia y del oeste de Alemania se podría suponer que el cribado podría reducir el riesgo de mortalidad/morbilidad si los resultados del cribado se obtienen durante la primera semana de vida pero esta suposición debería ser confirmada en estudios adecuadamente diseñados.
- A día de hoy, no existen estudios comparativos que permitan establecer si el cribado neonatal de galactosemia realmente es superior a otras medidas de prevención secundaria destinadas a evitar las complicaciones agudas graves y mortalidad en el periodo neonatal (protocolos de alerta, cribado oportunista).
- Está pendiente de evaluar el coste-efectividad y se desconoce el impacto que el programa tendrá en el sistema nacional de salud.

Recomendaciones

- De considerar la implantación de un programa nacional de galactosemia se postula que sería necesario consensuar previamente el protocolo de cribado en base a los resultados de la evidencia científica y opinión de expertos.
- Es imprescindible minimizar el tiempo que transcurre entre la toma de muestra y obtención de resultados para asegurar el beneficio del cribado.
- Se requiere mantener sistemas de información para monitorizar los beneficios/riesgos del cribado.

Summary

Introduction: Galactosaemia is an autosomal recessive disease characterised by incapacity to metabolise galactose in glucose. In classical galactosaemia there is a galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) gene deficiency and galactose-1-phosphate cannot be converted to glucose 1-phosphate. Consequently, in the case of intake of lactose (which is hydrolysed in the intestine to glucose + galactose), whose main source in the human is milk and dairy products, galactose and galactose 1-phosphate accumulate in blood and tissue. Neonates who present galactosaemia tend to show feeding difficulty and general toxic manifestations during the first weeks of life, including vomiting and diarrhoea, weight loss, jaundice, hepatomegaly and ascites. If lactose is not withdrawn from the diet, the toxic syndrome may progress during the first weeks and give rise to more severe complications. The progressive accumulation of galactitol in the crystalline lens, a metabolite of galactose, can result in the denaturation and precipitation of lenticular protein and formation of cataracts. Accumulation at the level of other organs such as the brain, liver and kidney can lead to poor renal tubular reabsorption, cirrhosis, liver failure or cerebral oedema. Galactosaemia can cause fulminant sepsis due to E. Coli during the first weeks of life. The aim of neonatal galactosaemia screening is a presymptomatic identification and early treatment of galactosaemia, in order to reduce morbidity-mortality and possible disease-related disabilities.

Objectives: This assessment report was drawn up at the request of the National Health System Interterritorial Council's Services, Insurance & Finance Committee, in response to a proposal from the Galician Regional Health Authority. Its overall objective was to analyse existing evidence on neonatal galactosaemia screening to help decide on its introduction into the National Health System service portfolio. A specific objective was to assess different aspects of the disease, treatment and screening test which might serve to support decision-making. Secondary objectives were to recover information on the different screening strategies used world-wide (diagnostic tests, confirmatory tests, cut points).

Methods: In order to ascertain if the technology meets the requirements for implementation of national screening in Spain set out in the "Population Screening Framework Document", we carried out two systematic searches of the scientific literature in the leading biomedical databases. The first search was conducted in February 2014, and was targeted at searching for information about internationally implemented screening programmes (detection rate, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive

value (NPV)). The second search was conducted in May 2014, and focused on retrieving all the relevant information about the disease (definition of galactosaemia, clinical characteristics, morbidity-mortality, quality of life, treatment). Papers were selected by two independent reviewers in accordance with a set of pre-defined inclusion/exclusion criteria, and the quality of the scientific evidence was assessed based on the “*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence*” scale.

Results and discussion: Based on three retrospective studies which reported information on clinically diagnosed cases, it can be anticipated that most neonates with classical galactosaemia will develop characteristic symptomatology of the disease within the first 2 weeks of life and most of the severe cases and deaths due to septicaemia will occur in this period. According to two descriptive studies, the mean age of hospitalisation for severe symptomatology is 12-13 days. The available evidence, all deriving from surveys, cross-sectional studies or retrospective case series with important methodological limitations (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine level-4 evidence) shows that, despite galactose restriction since birth, classical galactosaemia can lead to important complications developing in the medium-long term. Patients usually present reduced intelligence coefficients $\leq 80-85$ (32%-83%), speech/language disorders (22%-91%) and motor disorders (66%). In women, galactosaemia is associated with hypergonadotropic hypogonadism (90%-100%). According to two of the studies identified, galactosaemia negatively affected patients' quality of life.

Early lactose restriction is thought to succeed in preventing the most acute complications in the neonatal period. In general, consensus documents recommend that, in the case of diagnosis or clinical suspicion of galactosaemia, breast milk and lactose formulae should be withdrawn and replaced by lactose-free formulae –restricting the diet to soy-based proteins- for life. There is no agreement regarding the exclusion of fruit, green leafy vegetables and other products not having high galactose content, and specific dietary recommendations tend to vary from country to country. A recent study reports a similar result for strict compliers and non-compliers with the diet, and a few authors express the need for additional studies to assess the possibility of galactose intake liberalisation after one year, with strict surveillance. At present, there is likewise no consensus on the treatment of Duarte variants or mild heterozygous forms, though recent studies also suggest that dietary restriction might not be justified in these patients. All the studies retrieved were retrospective and lacked statistical power for drawing up guidelines (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine level-4 evidence).

From the few documents retrieved by the search, it can be concluded that currently there is no standard protocol for newborn screening of classical galactosaemia. In most of the protocols, the initial test was based on total galactose determination (galactose and erythrocyte galactose 1-phosphate), and determination of the GALT enzyme was used either as a second-tier or confirmatory test, though in some countries such as Sweden screening begins with semiquantitative determination of the GALT enzyme. Protocols generally differ considerably in terms of strategy, analytical methods and cut points. Galactose determination is usually performed using qualitative (Guthrie test) or semiquantitative microbiological methods (Paigen), microchemical tests (Fujimora, rapid GAL-DH test), and colorimetric or tandem mass spectrometry methods. Among the most widely used methods for GALT determination are the Beutler test and the radioactive assays. Many variants of all these procedures have been described, and currently there are many simple kits for same-day testing. A factor that all screening procedures have in common is that they are performed on the basis of a neonate heel-puncture blood sample routinely collected for the screening of other congenital metabolic diseases.

Based on data drawn from four descriptive studies, it is estimated that all programmes have a sensitivity of 100% and a specificity of 99.9%, though these values should be interpreted with caution since none of the studies have confirmed negative cases. The screening protocols used in the various countries are based on different screening tests, cut points and confirmatory tests, and thus differ with regards to the definition of a positive case. In the five publications included in the current review, the false-positive rate ranged from 0.0005% to 0.25%. The PPV ranged from 0% to 64.3%: the only studies that obtained a PPV of over 20% were those that reported Swedish and Galician Regional screening programme data. The Swedish programme uses a two-tier strategy (the Beutler test with the Rapid GAL-DH test). In the Galician Autonomous Region, the screening test comprises four steps, determination of galactose 1-P by tandem mass spectrometry (MS/MS), parallel determination of reducing substances in urine, thin-layer chromatography and high performance thin layer chromatography. In the calculation of the PPV, the recall (follow-up testing) rate for the second sample was not taken into account because there was no information on this aspect. The PPV was very low in the Danish screening programme, which relies exclusively on MS/MS as its diagnostic test.

There are insufficient data to clarify to what extent screening is really effective in reducing the appearance of severe adverse effects and/or neonate mortality. The screening studies retrieved which reported clinical data display great variability with regard to the presentation of symptomatology until

diagnosis and mortality (0%-100%). In the case of Sweden, only 4 patients with galactosaemia were reported to have survived before implementation of screening in 1967 and only 1 was reported to have died since 1967: in this country, diagnosis is made during the first week of life.

Currently, there are no adequate comparative studies that can allow for determining the effectiveness of neonatal galactosaemia screening against implementation of other measures designed to prevent severe acute complications (surveillance programmes, opportunistic screening). The only comparative data comes from the United Kingdom (UK) paediatric surveillance programme survey, which points to similar incidence of severe cases and mortality in the regions which have and have not implemented a galactosaemia screening programmes, but does not take into account the characteristics of public health-care planning in the UK.

Conclusions

- As classical galactosaemia progresses, severe neonatal complications can develop. With early detection and treatment, it is estimated that most of the severe acute complications and deaths due to septicaemia which occur in the first weeks of life could be prevented.
- Existing information highlights that fact that, despite early dietary treatment, patients with classical galactosaemia may present with important complications in the medium-long term (cognitive deficiency, speech/language disorders, motor disorders, etc.).
- Based on data drawn from four descriptive studies, the screening programmes would be estimated to have a sensitivity and specificity of around 100%, though these data should be interpreted with caution since there are no studies that confirm negative cases.
- Screening tests generally display a high FP rate and a low PPV. The only studies that obtained a PPV of over 20% were those that reported data from the Swedish screening programme and the Galician Regional programme, which uses four steps.
- Screening protocols differ considerably in terms of screening strategy, analytical methods and cut points (GALT activity $\leq 15\%$ to $\leq 30\%$). Depending on the cut point, there is a different probability of having classified mild heterozygous forms or benign Duarte variants as positive. In the long term, the lack of differentiation of certain mild

heterozygous forms and the Duarte variant could be regarded as an adverse screening effect.

- There is not enough information to establish whether screening is really effective in reducing the frequency of severe adverse effects or neonate mortality. On the basis of indirect assumptions and descriptive data from the Swedish and West German programmes, screening could be assumed to be capable of reducing the risk of mortality/morbidity provided that the screening results are obtained during the first week of life, though this assumption should be confirmed by suitably designed studies.
- Currently, there are no comparative studies that would make it possible to establish whether neonatal galactosaemia screening is really superior to other secondary prevention measures aimed at preventing severe acute complications and mortality in the neonatal period (alert protocols, opportunistic screening).
- The programme's cost-effectiveness has still to be assessed and its potential impact on the national health system is unknown.

Recommendations

- If the implementation of a national galactosaemia programme were to be considered, it would be important to reach a consensus on the screening protocol to be used, based on the results of the scientific evidence and expert opinion.
- To ensure the benefit of screening, the time interval between taking the sample and obtaining the results must be minimised.
- Information systems must be maintained to monitor the benefits/risks of screening.

1 Justificación y objetivo

Los Programas de Cribado Neonatal son actuaciones de salud pública que tienen como objetivo la identificación presintomática y el tratamiento precoz de trastornos endocrino-metabólicos congénitos tratables para reducir la morbi-mortalidad y las posibles discapacidades a esas enfermedades.

El objetivo último de un programa de cribado neonatal es tener un diagnóstico confirmatorio e instaurar el tratamiento de los casos detectados lo más rápido posible, antes de que se manifiesten los síntomas de la enfermedad, para evitar o minimizar los daños en el recién nacido. No obstante, el cribado se caracteriza por aplicarse a una población que no presenta síntomas y en la mayoría de los casos, solo una pequeña parte de la población sometida a cribado padece la enfermedad o condición específica objeto del cribado y podría beneficiarse de la intervención.

El cribado presenta una serie de desventajas y riesgos para el neonato. La detección de anomalías de pronóstico incierto puede derivar en un sobrediagnóstico y sobretratamiento. Los casos falsos negativos (FN) pueden sentirse tranquilizados y esto podría retrasar el diagnóstico. Por el contrario, los falsos positivos (FP) podrían sentir un período innecesario de ansiedad, el riesgo de efectos adversos asociados a las pruebas diagnósticas y de no existir pruebas confirmatorias fiables, un tratamiento inadecuado.

En este sentido, las conclusiones del grupo consultor sobre metodología en cribado de enfermedades no transmisibles de la Organización Mundial de Salud (OMS) (1) establece que para implementar de forma eficiente un cribado a nivel nacional se necesitan unos criterios racionales explícitos que permitan identificar los cribados que son necesarios y determinar cómo se deben gestionar. Un pre-requisito sería la existencia de un marco nacional para la implementación que tenga unos objetivos, criterios y estándares definidos.

En 2006, por mandato del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), se constituyó un grupo formado por responsables de los programas de cribado neonatal de cada Comunidad Autónoma y de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, con el objetivo de proceder a un análisis de la situación de las actividades de cribado neonatal y de realizar propuestas de mejora y optimización.

El trabajo realizado puso de manifiesto una gran variabilidad en los programas de cribado neonatal entre las diferentes Comunidades Autónomas

(CC.AA.), considerándose clave la homogeneización de estos programas de cara a una cartera de servicios equitativa en todo el país para que los ciudadanos tengan acceso a las mismas prestaciones independientemente de su lugar de residencia. Para llevar a cabo este proyecto, se propuso la creación de un Grupo de Trabajo dentro de la Comisión de Salud Pública del CISNS quien, en diciembre de 2010, aprobó el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” (2). Este documento fue elaborado por la Ponencia de Cribado Poblacional, con representación de todas las Comunidades Autónomas y ciudades autónomas. El objetivo fue establecer unos criterios que pudiesen servir de guía para la toma de decisiones estratégicas sobre programas de cribado neonatales, así como para establecer los requisitos clave para la implantación de estos programas. Estos 18 criterios están en sintonía con los aceptados a nivel internacional y por diferentes instituciones y sistemas sanitarios de nuestro entorno, y fueron consensuados con todas las comunidades autónomas (anexo I).

El documento marco sobre cribado poblacional establece que las recomendaciones sobre las decisiones estratégicas para cada tipo de cribado deben estar basadas en la mejor evidencia científica disponible, evaluadas mediante un proceso sistemático y transparente, que aborde e identifique los puntos críticos y criterios de valoración para determinar su calidad.

El presente informe de evaluación surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Galicia. Su objetivo es analizar la evidencia existente sobre el cribado neonatal de galactosemia de cara a apoyar la toma de decisiones sobre su introducción en cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS). Se plantea como objetivo específico evaluar los diferentes aspectos de la enfermedad, del tratamiento, y de la prueba de cribado que pueden ser cruciales para sustentar la toma de decisiones. Se consideran objetivos secundarios proporcionar información sobre las diferentes estrategias de cribado empleadas a nivel mundial (pruebas de cribado, pruebas de verificación, puntos de corte).

2 Búsqueda bibliográfica

2.1 Bases de datos consultadas

Con el objetivo de dar respuesta a los requisitos que se consideraron clave para la implantación del cribado en España derivados del “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” se realizaron dos búsquedas sistemáticas de la literatura científica en las principales bases de datos biomédicas. Además, se revisaron las principales páginas gubernamentales para recabar información de los diferentes programas implementados tanto a nivel nacional como internacional.

La primera búsqueda se dirigió a buscar información sobre la validez diagnóstica y los potenciales beneficios del programa de cribado neonatal de la galactosemia. Se realizó en febrero de 2014.

La segunda búsqueda se centró en recuperar toda la información relevante sobre la enfermedad: definición de la galactosemia, características clínicas, morbi-mortalidad, pronóstico, tratamiento. Se realizó en mayo de 2014.

Bases de datos consultadas

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: CRD (Centre for Reviews and Disemmination database), que contienen las bases de datos: HTA (Health Technology Assessment) DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (Economic Evaluation Database del National Health Service) y la Biblioteca Cochrane Plus.
- Bases de datos generales: Medline, Embase y Web of Knowledge.
- Bases de datos de guías de práctica clínica: Tripdatabase.
- Bases de datos y repositorios de ensayos clínicos aleatorios (ECA):
 - » Clinical Trials Registry (US National Institutes of Health) (ECAs en curso).
 - » The Cochrane Central Register of Controlled Trials (ECAs finalizados).
 - » Current controlled trials (ECAs en curso).

- » National Institute of Health Research (ECAs en curso y recientemente terminados).

El proceso se completó mediante una búsqueda general en Internet (páginas oficiales de los programas de cribado neonatal, de organizaciones, sociedades científicas, etc.) con el fin de buscar toda la información que pudiera ser de interés. También se procedió a la revisión manual de la bibliografía de los estudios seleccionados.

El protocolo y las estrategias de búsqueda se muestran en el anexo II.

2.2 Selección de los estudios

Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda, se procedió a la selección de los estudios potencialmente relevantes. Estos fueron seleccionados por dos investigadores independientes atendiendo a una serie de criterios de inclusión/exclusión previamente predefinidos (tabla 1 y 2). Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y consenso.

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios que tratan sobre la enfermedad

Aspectos	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	Se <u>incluyeron</u> revisiones sistemáticas, metaanálisis, ECAs, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales, encuestas y series de casos. Se <u>excluyeron</u> revisiones narrativas, artículos de opinión y series de un único caso.
Tipos de documento	Se <u>incluyeron</u> estudios originales, comunicaciones a congresos o cartas al editor publicadas en revistas indexadas. Se <u>incluyeron</u> también informes de evaluación, guías de práctica clínica y documentos de consenso.
Medidas de resultado	Se <u>incluyeron</u> estudios que evalúan la historia natural, las características clínicas, el pronóstico (mortalidad, morbilidad y calidad de vida), el beneficio del tratamiento (mortalidad, morbilidad) y los efectos adversos del tratamiento. Se <u>excluyeron</u> estudios que proporcionan únicamente datos fenotípicos, evalúan variables intermedias de efecto, mecanismos de acción o factores que influyen en el pronóstico de los pacientes.
Población estudiada	Se incluyen pacientes con galactosemia clásica (neonatos, niños o adultos). En cuanto a la caracterización genotípica se incluyen solo estudios europeos. Se <u>excluyen</u> otros tipos de galactosemia (GALK, GALE).
Tipo de intervención	-
Idioma	Se <u>incluyeron</u> estudios en castellano, inglés, francés, italiano y portugués.

Tabla 2. Criterios de selección de los estudios que evalúan el programa de cribado

Aspectos	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	Se <u>incluyeron</u> revisiones sistemáticas, metanálisis, ECAs, estudios transversales, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, series de casos, encuestas y estudios descriptivos. Se <u>excluyeron</u> revisiones narrativas y artículos de opinión.
Tipos de documento	Se <u>incluyeron</u> estudios originales, comunicaciones a congresos y cartas al editor publicadas en revistas indexadas e informes publicados en páginas web oficiales.
Medidas de resultado	Se <u>incluyeron</u> estudios que proporcionan información sobre el índice de detección y/o estudios que proporcionan datos sobre la validez diagnóstica (S,E, VPP, VPN).
Población estudiada	Se <u>incluyeron</u> estudios en neonatos con galactosemia clásica. Se <u>excluyeron</u> neonatos con otros tipos de galactosemia (GALK, GALE).
Tipo de intervención	Se <u>incluyeron</u> estudios sobre cribado neonatal. Se <u>excluyeron</u> estudios sobre cribado prenatal, cribado selectivo.
Periodo de estudio	Se <u>incluyeron</u> estudios que evalúan programas de cribado implantados a partir de 1995. Se <u>excluyeron</u> programas de cribado anteriores a 1995.
Idioma	Se <u>incluyeron</u> estudios en castellano, inglés, francés, italiano y portugués.

2.3 Extracción y síntesis de la información

La selección de los artículos relevantes fue realizada por un investigador tras la lectura a texto completo de los artículos previamente seleccionados. Los datos de los estudios de investigación que cumplieron criterios de selección fueron extraídos en tablas de evidencia predefinidas y diseñadas específicamente para cubrir todos los aspectos relevantes del estudio (tipo de estudio, tamaño de estudio, objetivo, reclutamiento de pacientes, etc.) y sintetizados cualitativamente. Los estudios de carácter descriptivo que aportaron únicamente datos analíticos, frecuencias o información descriptiva sobre las pruebas o estrategias de cribado fueron resumidos de forma cualitativa pero no se incluyeron en tablas de evidencia.

2.4 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios

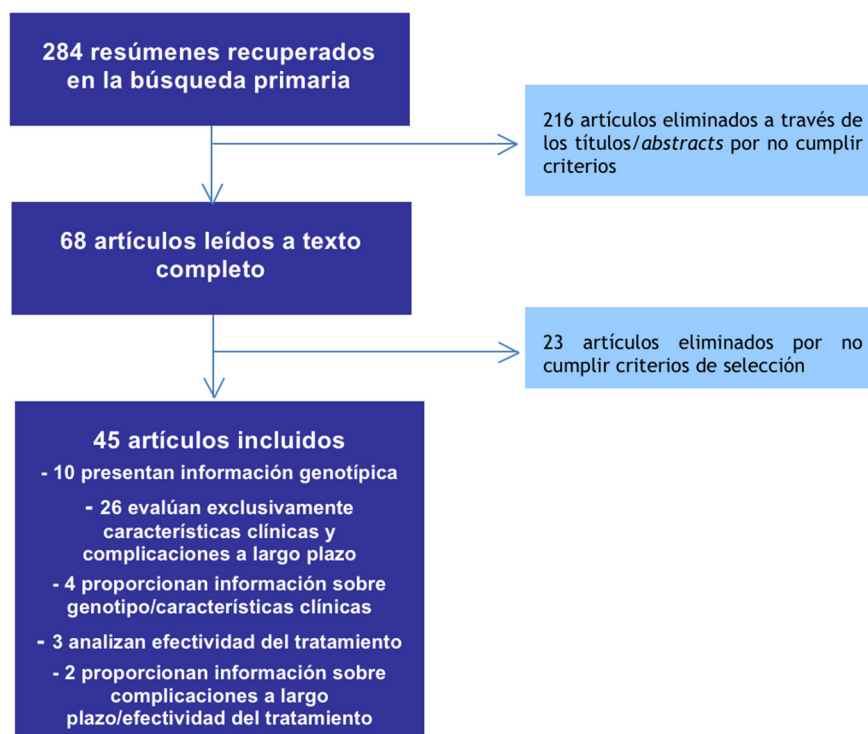
La valoración de la calidad de la evidencia científica se realizó de acuerdo con la escala empleada por el “Oxford Centre for Evidence-Based Medicine” (anexo III).

2.5 Resultados de la búsqueda

2.5.1 Búsqueda sobre la enfermedad

La búsqueda primaria diseñada específicamente para evaluar la enfermedad proporcionó un total de 284 referencias bibliográficas. Después de la revisión de los títulos y/o resúmenes, fueron consideradas para evaluación y lectura a texto completo 68 estudios originales publicados en revistas científicas. De estos, 23 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión/exclusión. En la figura 3 se detalla el proceso de selección de los artículos y los motivos de exclusión de los artículos potencialmente relevantes.

Figura 1. Resultados de la búsqueda sobre la enfermedad

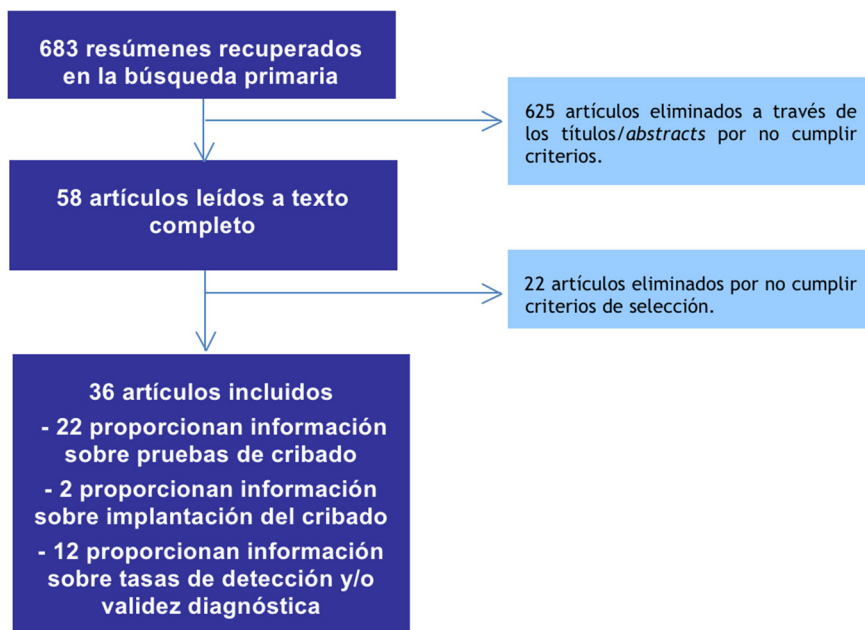


2.5.2 Búsqueda sobre cribado

La búsqueda primaria diseñada para cribado identificó 683 referencias bibliográficas. Después de la revisión de los títulos y/o resúmenes, fueron

consideradas para evaluación y lectura a texto completo 58 estudios originales publicados en revistas científicas. De estos, 22 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión/exclusión. En la figura 3 se detalla el proceso de selección de los artículos y los motivos de exclusión de los artículos potencialmente relevantes.

Figura 2. Resultados de la búsqueda sobre cribado



3 Galactosemia clásica

3.1 Clasificación de la galactosemia clásica

Galactosemia clásica	Número de Orphanet: ORPHA79239 Sinónimo: galactosemia clásica, deficiencia GALT, deficiencia galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, galactosemia tipo I Prevalencia: desconocida Herencia: Autosómica recesiva Edad de inicio: Neonatal/infancia	CIE-10: E74.2 OMIM: 230400 UMLS: - MeSH: - MedDRA: - SNOMED CT: -
-----------------------------	---	--

La galactosemia es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la incapacidad de metabolizar la galactosa en glucosa. La transformación de la galactosa en glucosa tiene lugar a través de una serie de reacciones que conforman la *vía de Leloir*, para la que son necesarias cuatro enzimas: la galactosa mutarotasa (GALM), la galactoquinasa (GALK), la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) y la UDP-galactosa 4-epimerasa (GALE) (figura 1). Los tipos de galactosemia están asociados a los desórdenes genéticos autonómicos recesivos asociados a deficiencias de las enzimas GALK, GALT y GALE. La galactosemia GALT es la forma más común y grave de galactosemia.

En la galactosemia clásica existe una deficiencia de la enzima galactosa 1-fosfato uridiltransferasa (GALT) y la galactosa 1-fosfato no puede ser convertida a glucosa 1-fosfato. Como consecuencia, ante la ingesta de leche u otros productos lácteos, la galactosa y la galactosa 1-fosfato se acumulan en sangre y tejidos. Los bebés que presentan galactosemia pueden presentar rechazo al alimento y manifestaciones tóxicas generales durante las primeras semanas de vida, incluyendo vómitos y diarreas, pérdida de peso, ictericia, hepatomegalia y ascitis. Si no se trata la enfermedad puede evolucionar a cirrosis, insuficiencia hepática, cataratas y es frecuente la aparición de sepsis neonatal fulminante por E. Coli.

3.2 Definición y caracterización fenotípica/genotípica

La galactosa-1-fosfato transferasa es una enzima polimórfica, codificada por el gen GALT, situado en el locus 9p13. Se han descrito múltiples variantes alélicas, con diferentes repercusiones clínicas que van desde la casi normalidad

en la variante denominada galactosemia Duarte, a graves síntomas en las variantes Indiana o Rennes. A enero de 2014, la base de datos actualizada de mutaciones del gen GALT registra 266 variantes alélicas (http://www.arup.utah.edu/database/BTD/BTD_welcome.php).

La galactosemia clásica se define por una actividad enzimática muy reducida o nula (<25%). En caucásicos, las mutaciones más comunes son la pQ188R, pK285N y pL195P. De todas la más frecuente es la pQ188R (sustitución de un residuo de arginina por glutamina en 188), que puede suponer entre el 10%-90% de todas las mutaciones en Europa (3-9). En un estudio en el que se define el espectro mutacional de 51 familias españolas y 32 portuguesas con galactosemia clásica (< 10% actividad GALT), se encontró la variante alélica pQ188R en el 50% y 57,8% de los sujetos (10). Un 15,7% de los pacientes españoles con galactosemia clásica presentaron variaciones en pL195P (sustitución de lisina por prolina en posición 195) y un 9,8% alelos pK285N (sustitución de asparagina por lisina en posición 285) (10). Estas mutaciones pK285N, aunque menos frecuentes que las pQ188R, son bastante prevalentes en ciertos países del oeste de Europa. En Polonia y Hungría esta mutación se corresponde con el 33,7% y 31,2% de los alelos mutados (4, 5). En Francia las frecuencias de mutaciones pK285N y pL195P fueron solo del 6,2% y 5,7% en 210 familias analizadas (3) y en Austria un 5,5% y 1,9% de los bebés cribados para galactosemia presentaron estas mutaciones (7). En Portugal no se identificaron individuos con ninguna de estas variantes alélicas (10).

De los resultados de los estudios recuperados se extrae que los pacientes homocigotos para las mutaciones pQ188R no presentan actividad enzimática y su presencia se asocia con una mala evolución clínica en la etapa neonatal y sintomatología grave en la edad adulta (5, 11). Es frecuente la disfunción ovárica, el deterioro cognitivo y la dispraxia verbal en estos pacientes (12, 13). La caracterización genética de 50 pacientes identificados en Polonia muestra que el 50% de los pacientes homocigotos (5/10) presentan retraso cognitivo y el 50% dispraxia verbal (4, 5). En Hungría, el 66,7% de los pacientes homocigotos muestra dispraxia verbal (6/9), el 44% disfunción motora y el 22% retraso mental. Los pacientes heterocigotos también presentan una actividad enzimática nula o muy reducida (<5%) y con frecuencia síntomas graves en el periodo neonatal, aunque la evolución clínica y las complicaciones a largo plazo pueden depender de la posición y tipo de mutación secundaria. Entre las mutaciones con mal pronóstico cabe destacar las mutaciones pk285N, p195L, pX380R, pS297P, pM142k, pR204X, pR169, pY209S, pY209C (3-5). La combinación con los alelos pk285N y p195L dan lugar a una actividad enzimática nula y se asocian en todos los casos con síntomas prenatales graves y un mal

pronóstico a largo plazo. En el estudio realizado en Hungría la totalidad de pacientes con mutaciones p Q188R/pK285N presentaron disfunción motora, déficits neurológicos y/o retardo mental (4).

La galactosemia Duarte es una forma benigna de la enfermedad que se caracteriza por presentar una sustitución de aspartato por asparagina en el residuo 314 (pN314D) (11). Se calcula que este alelo puede presentar una prevalencia del 2%-8% en poblaciones europeas (8), y en países como Hungría puede representar el 15% de los alelos mutados (4). Los pacientes homocigotos para el alelo Duarte presentan una reducción de la actividad del enzima GALT del 50%. La variante Los Angeles (D1), que consiste en una mutación pN314D y una segunda mutación pL218L, es igualmente benigna y presenta una actividad enzimática aumentada.

Los pacientes heterocigotos para el gen Duarte (pN314D /Galactosemia clásica) presentan una actividad enzimática también reducida (5%-25%) y estos pacientes o bien no presentan síntomas neonatales o estos son leves. El pronóstico a largo plazo es también bueno en todos los pacientes y no están claros los beneficios del tratamiento (11). Los sujetos con deleciones 4 bp 5' y genotipo N314D/Q188R presentan lo que se han denominado galactosemia bioquímica (14); la actividad residual, aunque habitualmente en torno al 25%, puede tomar valores entre el 13% y el 33% pero la forma de presentación es también leve y los pacientes no manifiestan la enfermedad a largo plazo. Lo mismo ocurre con los pacientes con mutaciones a nivel del pQ188R/E146D.

El genotipo S135/S315, exclusivo de pacientes afroamericanos, también se asocia con un déficit enzimático (< 10%) y manifestaciones agudas en el periodo neonatal (retraso en el crecimiento, enfermedad hepática y cataratas) pero no presenta habitualmente complicaciones crónicas a largo plazo (8, 11).

Historia natural y características clínicas de la enfermedad

Como ya se ha descrito, la galactosemia clásica es una enfermedad en la cual el organismo no puede metabolizar la galactosa, un azúcar simple de lactosa que está presente en la mayoría de productos lácteos animales. Los individuos que tienen galactosemia clásica tienen niveles muy bajos o ausencia total de la enzima galactosa-1-P-uridiltransferasa (GALT), de modo que ante la ingesta de lactosa, se produce una acumulación de galactosa y galactosa-1-fosfato en sangre y tejidos. Los primeros síntomas suelen ser rechazo al alimento y manifestaciones tóxicas generales. Si no se retira la lactosa, el síndrome tóxico puede evolucionar durante las primeras semanas y dar lugar a complicaciones más graves. La acumulación de galactosa libre dentro del cristalino se puede metabolizar a galactitol, produciendo desnaturalización y precipitación de

la proteína lenticular y formación de cataratas. La acumulación a nivel de otros órganos como el cerebro, hígado y riñón puede originar mala absorción tubular renal, cirrosis, insuficiencia hepática o edema cerebral. La galactosemia puede originar una sepsis fulminante por *E. Coli* durante las primeras semanas de vida.

Los pacientes se caracterizan por presentar intolerancia alimentaria (vómitos, diarrea, rechazo al alimento), ictericia, hepatomegalia, falta de crecimiento, letargia, cataratas y sepsis. Tres estudios de carácter retrospectivo que presentan información sobre casos diagnosticados mediante la clínica (9, 15, 16) documentan que un 82%-89% de los niños presentan ictericia al diagnóstico, un 39%-87% hepatomegalia, un 39%-75% falta de crecimiento, un 62% vómitos, un 87% letargia y un 13%-59% cataratas. En el estudio de la Unidad Pediátrica del Reino Unido (15), el 20% de los neonatos sufren síntomas graves: encefalopatías (3%), coagulopatías (8%), septicemias (13%) e ictericias graves que requieren transfusiones. Shah et al (16) documentan la existencia de fallo renal en el 29% de los neonatos y septicemia en el 24% de los diagnosticados mediante cribado selectivo. En este estudio, un 76% (n=13) de los neonatos presentaron síntomas antes de las 4 semanas; un (47%) en las primeras 2 semanas. Ounap et al (9) refieren una edad media de hospitalización de 12 días; con un diagnóstico definitivo a los 19 días. En el estudio que analiza los pacientes ingresados en la UCI del Hospital Materno Infantil de Sami Ulus (Turquía) la edad media de admisión es de 13 días (3-23) (17).

3.3 Pronóstico

3.3.1 Mortalidad

La mortalidad real de la galactosemia en poblaciones no cribadas se desconoce. Los datos que existen son escasos y proceden de registros retrospectivos (Nivel 4 de evidencia del “Oxford Center for Evidence-Based Medicine”). En un análisis retrospectivo de 134 pacientes con galactosemia nacidos vivos entre 1955-1989 en la República Federal Alemana, se observa una mortalidad del 20% (18). El estudio británico realizado entre 1988-1990 (15) estima que la galactosemia podría ser responsable de 2 muertes en las áreas en las que no se realiza cribado (4,3%) y de 2 muertes en las áreas donde está implantado el cribado (14,2%), aunque en este último caso no se puede establecer si los niños fueron cribados. Una evaluación de los registros del hospital Dr. Sami Ulus (Turquía) pone de manifiesto que ninguno de los 22 neonatos ingresados en la UCI durante el 2005-2011 muere como consecuencia de las

complicaciones de la galactosemia pero no se proporcionan datos sobre la mortalidad total (17).

3.3.2 Complicaciones a largo plazo

La información disponible para evaluar la carga de enfermedad (morbilidad mortalidad, calidad de vida) también procede en su totalidad de encuestas, estudios transversales o series retrospectivas de casos con importantes limitaciones metodológicas (Nivel 4 de evidencia del “Oxford Center for Evidence-Based Medicine”) (anexo IV). Los estudios son consistentes en cuanto a que a pesar de un tratamiento dietético adecuado desde el momento de la detección, la galactosemia clásica presenta importantes complicaciones a medio-largo plazo a pesar del tratamiento dietético (tabla 3).

Las principales complicaciones descritas en los estudios incluidos son:

Trastornos cognitivos

Todos los estudios incluidos que evalúan la función cognitiva (5, 19-26) son consistentes en cuanto a que los pacientes con galactosemia clásica, aunque tratados precozmente, pueden presentar un coeficiente intelectual promedio inferior a la media (tabla 3). Los estudios, en su mayoría registros retrospectivos, documentan que entre un 32%-83% de los pacientes presentan coeficientes intelectuales $\leq 80-85$. En un estudio de carácter transversal diseñado específicamente para evaluar sistemáticamente la función cognitiva en pacientes sin actividad GALT, utilizando pruebas específicamente validadas para este propósito, el porcentaje de pacientes con CI < 90 asciende al 85% (24). Doyle et al (27) evalúan el perfil neuropsicológico empleando una batería exhaustiva de pruebas y encuentran que los pacientes puntúan por debajo de la media tanto en el coeficiente intelectual verbal (VIQ) como en el coeficiente intelectual funcional (PIQ) (57,1% y 60,7% de los pacientes están por debajo del percentil < 25). Existe sin embargo una gran variabilidad interindividual, existiendo personas con coeficientes intelectuales por encima de la media. Las causas de estas diferencias están por esclarecer. Los seis estudios que examinan la relación entre el desarrollo cognitivo y la dieta concuerdan que el coeficiente intelectual no se correlaciona significativamente con la edad de diagnóstico, el tiempo consumiendo lactosa o cumplimiento estricto del régimen dietético (25, 26, 28, 29). Dos estudios encuentran que el CI tampoco difiere significativamente entre hermanos que nacen en primer lugar o segundo lugar, habiéndose restringido la lactosa desde el día 1 en estos últimos (26, 29). Tampoco se encuentra asociación con los niveles de galactosa-1-P eritrocitaria (25), lo que sugiere que existen otros mecanismos implicados

aparte de la intoxicación por galactosa, debida o bien a la ingesta exógena (mal cumplimiento de la dieta o fuentes medioambientales desconocidas) o a la síntesis endógena. Existe discrepancia en cuanto a la asociación con el genotipo Q188R (21, 27). Coss et al (19) encuentran que todos los sujetos con un CI extremadamente bajo presentan atrofia cerebral y mielinización reducida. Kaufman et al (24) también encuentra alteraciones en la RMN en el 92,5% de los pacientes evaluados. A día de hoy, la mayoría de los datos sugieren que el deterioro cognitivo y los defectos del lenguaje tienen su origen en la etapa prenatal aunque no se descarta que la ingesta de galactosa incremente la toxicidad (13, 30, 31)

Trastornos del lenguaje/habla

Igualmente, todos los estudios que evalúan complicaciones en pacientes con galactosemia registran trastornos del lenguaje (4, 19-23, 25, 26, 29, 32). De la misma forma que ocurre con los trastornos motores, la frecuencia denotada en los estudios retrospectivos es muy variable (22%-91%). Las principales afectaciones descritas son retraso en la adquisición del lenguaje, apraxia/dispraxia verbal y disartria. La apraxia/dispraxia es un trastorno neurológico grave de la coordinación de la musculatura oro-facial que afecta a la planificación y programación de los movimientos articulatorios para la producción del lenguaje. Se estima que es un trastorno común en pacientes con galactosemia pero la verdadera prevalencia se desconoce al no existir unos criterios claros y validados para el diagnóstico. Los tres estudios transversales que analizan este trastorno utilizan protocolos/pruebas diferentes y describen frecuencias muy dispares (18%-84%) (21, 32, 33).

Todos los estudios que analizan la asociación con la dieta concuerdan que los trastornos del lenguaje/habla no están relacionados con la edad de diagnóstico, el inicio de la restricción dietética o el cumplimiento estricto del régimen dietético (17, 25, 26, 28, 29, 33).

Trastornos motores

Los estudios identificados muestran que la galactosemia clásica también cursa con trastornos motores, siendo el temblor, la distonía y la ataxia los que se registran con más frecuencia (tabla 3). El único estudio incluido de carácter transversal diseñado específicamente para evaluar estos trastornos muestra que el 66% (n=31) de los pacientes con galactosemia padece algún tipo de disfunción motora, aunque solo un 28% presenta síntomas. Los hallazgos más comunes son temblor (49%; n=23) y distonía (49%; n=23); presentando ambos trastornos un 44% de los pacientes. Se observan signos de disfunción cerebelar en el 13% de los sujetos, signos piramidales en el 9% y movimientos

oculares anormales en el 9%. El 61% de los pacientes documenta un empeoramiento progresivo de los síntomas (28). Waisbren et al (21) también realizan una evaluación física y neurológica de todos los pacientes diagnosticados de galactosemia en la Unidad Metabólica del Charles Dent y encuentran que el 46% presenta temblores, un 15% ataxia y un 6% distonía. Al igual que ocurre con los trastornos cognitivos y del habla no se encontró ninguna asociación con el inicio de la restricción dietética o el cumplimiento estricto de la misma.

Cataratas

En los estudios incluidos las cataratas que se producen como consecuencia de la acumulación de galactosa se resuelven en el 57%-77% de los casos (17, 34, 35) tras la retirada de la galactosa de la dieta. Beigi et al (34) observan que las cataratas se producen en períodos en los que no se sigue la restricción dietética y regresan en la mayoría de los casos con independencia del período de aparición. En el estudio de Widger et al (35) la persistencia de las cataratas no difiere significativamente entre buenos (≤ 50 mg/día de galactosa) y malos cumplidores de la dieta (> 50 mg/día de galactosa).

Disfunción ovárica en mujeres

En mujeres, la galactosemia se asocia a hipogonadismo hipergonadotrópico (20, 21, 36). Los estudios transversales observan incidencias del 90%-100% (20, 21). En algunas mujeres se manifiesta como una disfunción ovárica severa que requiere de tratamiento hormonal y en otras como menopausia precoz.

Otras complicaciones

Varios estudios encuentran que los niños con galactosemia presentan retraso en el crecimiento y una talla por debajo de la media (18, 21, 25, 37, 38). Asimismo, algunos observan que el valor promedio de la densidad ósea también es significativamente más baja en niños galactosémicos que en controles sanos equivalentes en sexo y altura (24, 39). Coss et al (19) documentan un 39,6% de casos de osteoporosis en niños ≥ 10 años. En el estudio de Panis et al (37) la velocidad de crecimiento no se correlaciona con la ingesta dietética (soja, proteína o calorías). Kaufman et al (24) tampoco observan una correlación entre la densidad ósea y el calcio en niños que están en la pre-pubertad, aunque sí en hombres adultos.

3.3.3 Calidad de vida

Dos estudios identificados que evalúan la calidad de vida utilizando instrumentos validados ponen de manifiesto que la galactosemia afecta de forma

negativa a la calidad de vida de los pacientes. Según los resultados de la encuesta realizada por Bosch et al (40), los niños de 8-15 años puntúan significativamente menos que la población general holandesa a nivel cognitivo y motor. Los mayores de 16 años también presentan diferencias estadísticamente significativas respecto a la función social. A nivel educacional observan que un 44% de los niños de 6-11 acuden a colegios especiales respecto al 3% de la población general. Un 61,5% solo consigue el nivel básico respecto al 27,2% de la población general. El 39% de los niños ≥ 8 años considera la galactosemia una carga; un 33% se cree diferente y un 22% incomprendidos. En el estudio de Hoffman et al (22) un 81% tienen estudios secundarios. No llevan bien la enfermedad un 21,8%, considerando un 21,8% la restricción dietética una carga. Ambos estudios presentan un elevado riesgo de sesgo de selección (anexo IV).

Tabla 3. Frecuencia de las principales complicaciones a largo plazo de la galactosemia

Autor	Tipo de estudio	Población	n	Trastornos del movimiento						RMN anormal	Trastornos del habla/ lenguaje	Trastornos cognitivos	Disfunción ovárica en mujeres	Cataratas	Osteoporosis/ Osteopenia
				Total	Temblor	Distonía	Ataxia severa	Problemas de coordinación							
Coss et al (19), 2013, Irlanda	Revisión retrospectiva de casos detectados desde 1972	Neonatos-adultos	T:63 NT:67	-	-	-	T:3,7% (n=2) NT:7,9% (n=5)	-	-	FSQI <70: 30,6% FSQI: 70-79: 25,9% FSQI 80-89: 24,2% FSQI 110-119: 7,1%	T:1,6% (n=1) NT:13% (n=9)	T:15% (n=5) NT:39,6% (n=19)			
Rubio-Agusti et al (20), 2013	Transversal	Adultos	47	66% (n=31)	49% (n=23)	49% (n=23)	-	-	DC: 13% (n=6) SP: 9% (n=4)	32% IQs:9: 19%	90% (n=26)	25% (n=12)	-		
Waisbren et al (21), 2012,	Transversal	Adultos	33	-	46% (n=15)	6%	15%	-	-	FSQI medio: 88±20 FSQI≤85: 39% FSQI≤70: 24,2%	100%	-	21%		
Hoffmann et al (22) (2011)	Transversal	Niños-adultos	32	-	-	-	-	-	-	FSQI medio: 76,2±14,8 FSQI < 85: 71,8%	-	-	-		
Widger et al (85), 2010	Casos y controles	-	14C 13C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14%	-	
Doyle et al (27), 2010	Transversal	Niños-adultos	28	-	-	-	-	-	-	Disartria: 64% (n=21) Apraxia: 24% (n=9)	-	-	-	-	
Milankovics et al (4), 2010	Retrospectivo	Adultos	23	70% (n=16)	-	-	-	-	-	84,4% (n=27)	-	26% (n=6)	13% (n=3)	-	
Hughes et al (29), 2009	Retrospectivo	Niños (6-26 m)	30	23% (n=7)	-	-	-	-	83,3% (10/12)	CI verbal medio: 88,9±16,8 CI ejecutivo medio: 85,1±12,9	71%	-	-	-	
Badawi et al (23), 1996	Retrospectivo	Niños-adultos	62	-	-	-	-	-	-	91% (n=21)	-	66,6%	12,9% (n=8)	-	
Kaufman et al (24), 1995	Transversal	Niños-adultos	45	-	-	-	-	-	-	CI 63-74: 15,6% CI 84: 3,1% CI 91-119: 56,2%	-	-	-	-	
Beigi et al (34), 1993	Retrospectivo	Niños	33	-	-	-	-	-	-	CI < 70: 35% CI 70-79: 27,5% CI 80-90: 20% CI 90-115: 17,5%	-	-	37,5% ³ (n=12)	-	
Schweitzer et al (26), 1993	Transversal, retrospectivo	niños-adultos	114 T: 83 R: 31	T: 37,1% (n=29) R (n=31)	T: 13,2% (n=11)	-	T: 7,2% (n=6) 3 severas	T: 14,4% (n=12)	-	DO o IQ < 85%: 45% < 6 a: 12% 7-12: 56% > 12a: 83%	-	-	T: 21	-	
Nelson et al (32), 1991	Transversal, retrospectivo	Niños-adultos	24	-	-	-	-	-	-	Dispraxia: 54%	-	-	-	-	
Waggoner et al (25), 1990,	Retrospectivo, encuesta	Niños-adultos	350	37% ^{**}	4,4% (n=9)	-	AS: 1%	12,7% (n=26)	-	56% (n=136)	81%	30%	-	-	

AS: Ataxia severa; DC: disfunción cerebelar; R: retrospectivo; SP: signos piramidales; T: transversal

*% calculado respecto a los niños ≥ 6 años que fueron evaluados cualitativamente (n=114) y cuantitativamente (n=184) con diferentes test realizados a distintas edades; †El coeficiente se evaluó en 32 niños; en 24 mediante la escala WISC R o Stanford Binet y en 8 mediante evaluación del desarrollo; ‡Incluye también las cataratas identificadas durante el diagnóstico; †Cálculos basados en valoraciones físicas, neurológicas y psicométricas (n=83) y evaluaciones retrospectivas (n=31); ‡Función motora calculada en niños ≥ 3,5 años evaluados (n=206)

3.4 Tratamiento

El tratamiento está basado en la eliminación dietética de la galactosa de por vida. La restricción precoz de lactosa se estima que consigue evitar la mayoría de las complicaciones agudas en el período neonatal. Según los resultados de la encuesta internacional realizada a 371 pacientes de Europa y EEUU, un 91% de los neonatos tratados al nacimiento como consecuencia de un hermano afectado no presentaron síntomas neonatales (25). El documento de consenso del “UK Galactosaemia Steering Group” (41) y del “Task Force de la Galactosemia Foundation (USA)” (42), así como muchos otros estudios recomiendan que ante el diagnóstico o sospecha clínica de galactosemia se deben retirar la leche materna y las fórmulas basadas en lactosa (43). Se recomienda sustituir las fórmulas lácteas por fórmulas sin lactosa y con las proteínas procedentes de la soja. Tras el diagnóstico se debe realizar una revisión de todos pacientes sintomáticos para valorar y tratar inmediatamente todos los posibles trastornos hepáticos, renales, neurológicos, cataratas o sepsis. Frecuentemente los neonatos con galactosemia necesitan antibióticos, transfusiones y vitamina K para tratar los síntomas.

De forma general, se recomienda mantener la restricción de leche y productos lácteos durante toda la vida. No existe un consenso respecto a la exclusión de frutas, verduras y otros productos que no presentan un alto contenido en galactosa y las recomendaciones específicas de consumo varían a nivel de los distintos países (29, 41-43). Durante seis semanas Bosch et al (44) administran dosis crecientes de galactosa vía oral (hasta 400 mg/día) a 3 pacientes adolescentes con mutaciones Q188R y no observan cambios significativos en las concentraciones de galactitol urinario o galactosa-1-P, lo que sugiere que la galactosa presente en los alimentos es insignificante con respecto a la producida por el propio organismo. Hughes et al (29) comparan un grupo de pacientes que no cumplen estrictamente la dieta y presentan un consumo de galactosa mayor a 20 mg/día (n=14) con un grupo de estrictos cumplidores que consumen menos de 20 mg/día de lactosa (n=8) y muestran que las complicaciones a largo plazo no difieren significativamente entre ambos grupos. Los autores plantean la necesidad de estudios adicionales de cara a valorar la posibilidad de liberalizar la ingesta de galactosa después del año con estricta vigilancia. Otros estudios tampoco encuentran una correlación entre los niveles de galactosa y coeficiente intelectual (18). Todos los estudios son retrospectivos y carecen de poder estadístico para establecer recomendaciones (Nivel 4 de evidencia del “Oxford Center for Evidence-Based Medicine”).

Actualmente no existe un consenso acerca del tratamiento de los heterocigotos Duarte u formas heterocigóticas leves que no presentan ausencia de actividad GALT. En un estudio reciente en el que se comparan retrospectivamente 28 niños con galactosemia Duarte (D/G) tratados desde el primer año de vida y 17 niños que siguen una dieta normal desde el nacimiento no se observan diferencias significativas en los resultados clínicos o complicaciones a largo plazo (45). En todos los casos la evolución de los pacientes fue buena. Un cruce de datos con las bases de datos del programa de vigilancia de discapacidades del desarrollo y las bases de educación especial de “Metropolitan Atlanta” y una revisión de los registros de atención especializada reveló que ninguno de los 59 niños con galactosemia Duarte que se cruzaron presentaron discapacidad mental, auditiva o visual o trastorno del espectro autista. No obstante, con independencia de la restricción dietética, el 8,5% de los niños de 3-10 años y el 15,2% de los niños de 8 años habían recibido educación especializada (6,7% presentaban trastornos del habla o lenguaje) en comparación al 4,5% y 5,9% de la población sin galactosemia (46). Se requieren estudios de seguimiento prospectivos para establecer si realmente existe un beneficio del tratamiento en estos pacientes.

Tampoco existe un acuerdo general en cuanto a las pautas de seguimiento de los pacientes sintomáticos (2-3 semanas a 4 veces/año) o a las valoraciones que se deben realizar. Es común el seguimiento del desarrollo del niño (13/13) y la evaluación hepática (11/13) (43). El grupo directivo de galactosemia del Reino Unido recomienda la determinación de los niveles de galactosa-1-P para monitorizar el cumplimiento dietético (41) pero esta ha sido cuestionado también por varios grupos.

4 Diagnóstico de la galactosemia clásica

4.1 Descripción general de las pruebas diagnósticas

No existe un protocolo estándar para el diagnóstico de la galactosemia. De la información recabada a través de una encuesta realizada a líderes de opinión de 13 países (diferentes regiones), se extrae que en España, Alemania, Holanda, Filipinas, Croacia y EEUU (ciudades de Boston y Salt Lake City) la detección se realiza mayoritariamente por cribado. En Croacia y Sudáfrica el diagnóstico se basa en la clínica y en el Reino Unido, Méjico, Italia, Argentina y Cincinnati se emplea una combinación de ambos métodos (43). La edad a la que se diagnostica la galactosemia varía entre 1 día y 5 meses. En el Reino Unido, Italia, Holanda, Alemania, España y EEUU (ciudades de Boston y Salt Lake City) el diagnóstico se realiza entre los 1-14 días. En Méjico, Croacia, Argentina y Filipinas se tarda una media de 15 a 30 días y en África hasta 5.1 meses.

Existen múltiples métodos de diagnóstico con fundamentos y mecanismos de acción muy diferentes. El diagnóstico suele basarse en la determinación de metabolitos, actividad enzimática o detección de mutaciones. Los encuestados por Jumbo-Lucioni et al. (43) exponen que en sus respectivos países o regiones todos los protocolos incluyen una confirmación diagnóstica mediante la determinación de la enzima GALT en hematíes hemolizados (13/13). Refieren que los protocolos incluyen además un análisis molecular del gen GALT (7/13), medición de galactosa total en sangre (3/13), galactosa-1-fosfato (2/13) y/o galactitol en orina.

4.1.1 Determinación de metabolitos de la galactosa

El test de inhibición enzimática de Guthrie (47), desarrollado inicialmente para la fenilcetonuria, ha sido una de las primeras pruebas diagnósticas utilizadas para el cribado de galactosemia. El test, basado en una muestra de sangre seca en papel de filtro extraída del talón del niño (Guthrie card), consiste en una reacción de inhibición de metabolitos del *Escherichia coli* que se revierte en presencia de galactosa. El bacilo crece de forma proporcional a las concentraciones plasmáticas de galactosa. Es un test cualitativo

que detecta todas las condiciones que cursan con aumento de la galactosa o galactosa-1-fosfato en sangre. Requiere la ingesta previa de lactosa y debido a que no es infrecuente que los recién nacidos, sobre todo los de bajo peso, presenten galactosa en sangre, esta prueba no es adecuada como única prueba de diagnóstico. Su uso se ha restringido debido a que esta cepa de E.Coli es muy inestable.

De forma similar, el test de Paigen consiste en un procedimiento microbiológico semicuantitativo que emplea una cepa de E. Coli que carece de enzima UDP-galactosa-UDP-glucosa-4-epimerasa y se lisa con el bacteriófago C21 (E. coli K12 W3805) (48). El E.coli se hace resistente al bacteriófago en presencia de galactosa y la detección de galactosemia se realiza visualizando el diámetro de crecimiento bacteriológico alrededor del disco de sangre. La toma de muestra se realiza en papel de filtro (Guthrie card). El procedimiento original es largo (16 horas) y la determinación se basa en la inspección visual. En la validación inicial del procedimiento se observó que de 1154 muestras, solo 2 mostraron una respuesta cuantitativa inadecuada pero mostraron evidencia de concentraciones aumentadas de galactosa después de añadir 10 mg/dl galactosa. Actualmente existen distintas variantes que permiten la cuantificación automática en el mismo día (49). Al igual que el test de Guthrie presentan el inconveniente de puede dar lugar a falsos positivos en los recién nacidos y que detecta todas las condiciones que cursan con hipergalactosemia (tabla 4).

Tabla 4. Causas de hipergalactosemia

Hipergalactosemias primarias

1. Deficiencia GALK
2. Deficiencia GALE
3. Deficiencia GALT

Hipergalactosemias secundarias

4. Hepatitis congénita
5. Malformaciones arterio-venosas hepáticas
6. Anastomosis portosistémica
7. Tirosinemia tipo I, citrulinemia tipo II, así como otras desórdenes que causan daño hepático
8. Síndrome Fanconi-Bickel

Fuente: Elaboración propia

El método de desarrollado por Fujimora et al (50) permite medir la galactosa total (galactosa libre y galactosa-1-P) en sangre seca por procedimientos microquímicos. El procedimiento se basa en la detección fluorescente de la NADH, que se produce como consecuencia de una reacción acoplada. El ensayo se basa en la liberación de galactosa por parte de la fosfatasa alcalina y la oxidación de la misma por la galactosa deshidrogenasa y ofrece la posi-

bilidad de lectura automatizada (AutoAnalyzer; Technicon Crop, TarryTown, NY)” (51). Inicialmente el procesamiento era también largo (>10 h) y se han realizado distintas modificaciones al método original para acortar los tiempos (51, 52). Asimismo, se han desarrollado diferentes métodos automatizados que permiten determinaciones en 1 hora (rapid GAL-DH test) (53), permitiendo algunas mediciones simultáneas de fenilalanina y galactosa (Astoria-Pacific SPOTCHECK continuous flow system) (54, 55).

La determinación colorimétrica también se emplea para la cuantificación de la galactosa y galactosa-1-fosfato. En este método, la reacción enzimática entre la galactosa dehidrogenasa y la alcalina fosfatasa se complementa con un segundo paso, en el que se añade diaforasa y iodonitrotetrazolio (INT). Mediante una reacción catalizada por el enzima diaforasa el H⁺ del NADH se transfiere al INT y se forma el colorante formazán, que se puede visualizar o medir por fotometría (Diepenbrock). La validación clínica en más de 200 000 pacientes detectó tres casos con valores de Gal-1-P > 3mmol/L. No se produjeron falsos negativos o falsos positivos por errores técnicos.

Muchos laboratorios utilizan kits diagnósticos (Astoria Pacific Spot Check System, test Kit de Perkin Elmer) para determinar la galactosa total. Según algunos autores los kits posibilitan la determinación durante el mismo día pero podrían dar lugar a una infravaloración de la glucosa si no se realiza una validación antes de utilizarlos (56).

4.1.2 Determinación enzimática

La determinación de la enzima GALT en eritrocitos se plantea como la prueba de referencia para la confirmación de la galactosemia. Entre los métodos más utilizados está el test de Beutler (Beutler spot test)(57). Este método, descrito por primera vez en 1966, es un método enzimático semicuantitativo que está basado en la visualización de la fluorescencia emitida por la oxidación de NADPH a NADP⁺ causada por la fosfoglucomutasa y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Ofrece la ventaja de poder detectar la galactosemia de forma inmediata pero presenta ciertos inconvenientes. Aparte de la galactosemia clásica también identifica deficiencias de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y fosfoglutamasa, variantes heterocigóticas (D/G) y formas benignas (Duarte). Asimismo, puede dar lugar a falsos positivos por deterioro del enzima por exposición a temperaturas altas, humedad, por una atenuación de la reacción a causa de la hemoglobina o presencia de citrato en las muestras. Se han descrito múltiples variantes del procedimiento que incorporan lectores de microplacas para medir la fluorescencia y cuantificar la actividad enzimática (Beutler quantitative test) (58).

En EU la determinación enzimática se realiza mediante ensayos radioactivos (59). Se utiliza [¹⁴C]-galactosa-1-fostato radiomarcada como sustrato y el producto radioactivo generado se separa mediante cromatografía de intercambio iónico y se mide por densitometría. Es un procedimiento largo, laborioso y muy sensible a artefactos por contaminación y errores debido a la complejidad. De la misma manera que el test de Beutler, no permite discriminar los portadores de variantes heterocigóticas (Duarte/galactosemia clásica) de portadores de alelos de bajo riesgo (Normal/Duarte, Duarte/Duarte). Para ello, se requiere de análisis de DNA o procedimientos complejos adicionales para demostrar la movilidad electroforética de las proteínas.

4.1.3 Espectrometría de tándem masas

La espectrometría de tándem masas (MS/MS) también se contempla como otra alternativa diagnóstica. Se ha encontrado un único estudio que evalúa la efectividad de esta técnica en la detección de la galactosemia utilizando un protocolo para determinar el monofosfato de hexosa. Este estudio, que incluye 22 pacientes casos confirmados y 2055 controles de referencia, muestra una excelente correlación entre las concentraciones de galactosa-1-P obtenidas mediante MS/MS y las determinadas por el método de referencia (test de la alcalina fosfatasa dehidrogenasa). Si se contemplan como positivos los heterocigotos compuestos (Q188R/N314 R) la sensibilidad y especificidad sería del 100%. La técnica descrita presenta el inconveniente de que detecta también las deficiencias GALE, aunque no las GALK. Al igual que otras técnicas que determinan la galactosa presenta el inconveniente de que requiere de una ingesta previa de galactosa (60).

Dos estudios presentan validaciones preliminares de ensayos enzimáticos basados en la cromatografía líquida de alta resolución con espectrometría de tándem masas (HPLC-MS/MS) que podrían emplearse para determinaciones simultáneas de enzimas GALT, GALK y GALE. Se plantea que estos tests podrían utilizarse como pruebas de cribado de segunda línea ya que no requieren de muestras adicionales y simplifican mucho el procedimiento respecto a otros procedimientos de verificación (61, 62).

4.1.4 Determinación molecular

Las pruebas de diagnóstico molecular se utilizan para diferenciar la galactosemia clásica de otras variantes alélicas del gen GALT. Debido a que actualmente no existe un test automatizado que permita la determinación de todas las mutaciones que presentan relevancia clínica, su uso en cribado

se restringe a la confirmación y diagnóstico diferencial de los casos positivos (7,63). La información genotípica se plantea que podría ser de utilidad para orientar a los padres y decidir sobre el tratamiento más adecuado (retirar o no la lactosa) y el seguimiento de los pacientes (14), aunque todavía existe gran incertidumbre respecto a la evolución de muchas formas genéticas y se suele optar por el tratamiento conservador.

4.1.5 Otras pruebas

En caso de sospecha de galactosemia, se puede realizar una prueba de azúcares reductores en orina pero esta prueba aislada no se plantea útil como prueba de cribado debido a la elevada tasa de falsos positivos (64)(Benedict) ; un resultado positivo puede resultar de niveles elevados de glucosa, fructosa, pentosa o galactosa.

4.2 Descripción de las estrategias de cribado de la galactosemia

4.2.1 Relación de países que tienen implementados programas de cribado

Según los resultados del informe sobre prácticas de cribado neonatal de enfermedades raras implementadas en los Estados Miembros de la Unión Europea, Candidatos, Potenciales Candidatos y países EFTA (Asociación Europea de Libre Comercio), de enero de 2012, el cribado neonatal de galactosemia clásica se realiza en 10 países de la Unión Europea: Alemania, Austria, Bélgica (francesa), España, Grecia, Holanda, Irlanda, Italia, Suecia y Suiza (65). La literatura hace referencia también a un programa nacional en Hungría (4). Según información facilitada por la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en España, el cribado de galactosemia se realiza actualmente en Aragón, Extremadura, Galicia y la Rioja.

4.2.2 Descripción de los programas de cribado

De la escasa información recuperada a través de la búsqueda se extrae que no existe una estrategia estándar de cribado neonatal de galactosemia clásica y que los protocolos y pruebas utilizadas han variado considerablemente a lo largo del tiempo. Los primeros programas de cribado descritos basaban

el diagnóstico en la determinación enzimática GALT y empleaban mayoritariamente el test de Beutler. De acuerdo a los resultados de una encuesta realizada por la Sociedad Internacional de Cribado Neonatal a líderes de opinión de 47 países europeos, en el 2004 Austria basaba el diagnóstico en métodos de inmunofluorescencia, Bélgica empleaba pruebas colorimétricas, Alemania utilizaba análisis enzimáticos y fluorimétricos, Irlanda tests de inhibición bacteriana, Italia pruebas fluorimétricas, Suecia enzimáticas y en Suiza se empleaba el Spot Check (66).

El informe del 2011 del Deutsche Gesellschaft Fur Neugeborenen screening (DGNS) muestra que actualmente en Alemania existen diferentes estrategias de cribado y confirmación de la galactosemia y que los umbrales de detección difieren ligeramente a nivel de los distintos centros, así como los umbrales de verificación. Diez de los 13 centros que proporcionan información sobre las pruebas de cribado basan la prueba en la determinación cuantitativa de galactosa total y enzima GALT, mientras que en tres el cribado se basa exclusivamente en la determinación GALT. Se utilizan diferentes métodos de análisis (fluorimétricos, colorimétricos y enzimáticos) y se realizan pruebas moleculares de confirmación en 5 casos (36%) (67).

En Austria, Suecia, Hungría e Irlanda el protocolo actual también está basado en la determinación de galactosa total y la enzima GALT (53). En Suecia se emplea una estrategia de dos niveles; el primer nivel consiste en la determinación semicuantitativa de la enzima GALT (test de Beutler) y el segundo, en la medición cuantitativa de la Gal y Gal-1-P (Rapid Gal-DH test) a partir de la misma toma de muestra (papel de filtro). Se emplean dos puntos de corte diferentes, uno para muestras con una actividad $\leq 10\%$ (test rápido GAL-DH y rellamada cuanto antes para una segunda prueba GAL-DH) y otro para muestras con actividad entre 10%-15% (rellamados para una segunda prueba Beutler) (53). En Austria se mide la galactosa total mediante el test de Quantase Phe/Gal y cuando los niveles son > 20 mg/dl se contacta urgentemente con los pacientes para una segunda muestra de sangre seca para realizar una determinación cuantitativa de la enzima GALT en eritrocitos (valores normales: $27,8 \pm 6$ $\mu\text{mol/h/g Hb}$). Se realiza un reanálisis por duplicado de las muestras que presentan valores > 12 mg/dl ante un resultado positivo, se solicita una nueva muestra en papel para un reanálisis (7). En Irlanda y Hungría la cuantificación de la galactosa total también constituye la primera prueba de cribado y después se realiza el diagnóstico mediante el test de Beutler, aunque no se documentan los puntos de corte. En Irlanda se realiza a mayores un análisis genético y los neonatos de alto riesgo (nómadas) se criban directamente mediante el test de Beutler (resultados en 1-2 días) (19).

Recientemente, con la aparición de la espectrometría de tándem masas (MS/MS) se han ampliado los programas de cribado neonatal en muchos países, ya que, con un único procedimiento analítico, se pueden detectar un elevado número de analitos relacionados con enfermedades hereditarias del metabolismo de aminoácidos, ácidos grasos y ácidos orgánicos, en comparación con los métodos convencionales. Con respecto a la galactosemia, solo existe referencia de su aplicación en España, el Sur de Alemania, Dinamarca y Méjico (Nuevo León) (68-71). En España, el MS/MS se emplea como prueba de cribado en todas las CC.AA. que tienen implantado el programa de cribado de galactosemia (Galicia, Extremadura, Aragón, La Rioja), aunque solo existen datos publicados de Galicia (69). En esta CC.AA. la prueba de cribado consiste en una determinación paralela de galactosa 1-P mediante MS/MS en una muestra de sangre en papel y una determinación de reductores en orina. Cuando la muestra inicial de sangre da positivo se realiza un reanálisis por duplicado. Ante una prueba de orina positiva se realiza un análisis de cromatografía de capa fina para descartar la galactosemia tipo II (GALK). Si los resultados son muy elevados se realiza una HPTLC de tipificación y se cita a los neonatos con urgencia para confirmación sobre muestra líquida (actividad enzimática). Ante resultados no concluyentes se solicita otra muestra en papel y se analiza con la misma de cuatros pasos y si persiste, se procede a realizar un HPTLC de tipificación y citar al niño.

En Dinamarca, la galactosemia se incluyó en el programa piloto de 2002-2006 y se retiró en el 2005 debido a la elevada tasa de FP y a la incapacidad para detectar los casos antes de la aparición de los síntomas clínicos (68). En algunos países europeos como Austria, Italia, Suecia y Grecia la galactosemia se determina por métodos tradicionales, tal y como ya se ha expuesto, a pesar de aplicarse el MS/MS para otros cribados (fenilcetonuria, tyrosinemia tipo I, homocistinuria, etc).

En la tabla 5 se presenta información sobre los diferentes protocolos de cribado descritos en la literatura recuperada.

Tabla 5. Galactosemia clásica: Edad y método de cribado

Estudio, país, año	Periodo	Edad de cribado	Prueba de cribado	Puntos de corte	Prueba de diagnóstico	Edad diagnóstico
Coss et al (19), Irlanda (2013)	1996-2013	72-120 h	Determinación cuantitativa de galactosa total	-	Determinación GALT (Beutler test) Determinación molecular (PCR-RFLP)	-
Lund et al (68), Dinamarca (2012)	2001-2004	4-9 días (media:5)	MS/MS	Galactosa-1-P > 1,2 mM ³	Gal-1-P eritrocitaria, análisis enzimático, DNA	2-7 días después de recibir las muestras
Couce et al (69), Galicia (España) (2011)	2000-2010	5-8 días (<2002); 3 días (>2002)	1º paso: Determinación galactosa 1-P mediante MS/MS 2º paso: Determinación de sustancias reductoras en orina 3º paso: Confirmación mediante cromatografía capa fina 4º paso: HPTLC ante resultados positivos	Galactosa-1-P: 2,40 mM Muestra orina: normal	Determinación enzimática y/o análisis molecular	10 días de media
Lindner et al (70), Sur de Alemania (2011)	1999-2009	1-5 días (<2002) 36-72h (>2002)	- Galactosa 1-P mediante MS/MS	-	Deficiencia enzimática y niveles elevados de Galactosa 1-P en muestra de sangre seca y eritrocitos	8 días
DGNS-(67) Alemania (2011)	2011	36h-7 días	- Determinación de Galactosa y GALT mediante el test BIORAD Quantase (n=5 laboratorios) - Determinación GALT mediante método fluorimétrico cuantitativo (kits) (n=3) - Determinación de Galactosa (test colorimétrico) y GALT (método fluorimétrico) (Sin utilizar kits) (n=3) - Determinación de Galactosa mediante un método colorimétrico (BIORAD Quantasa) y enzima GALT (método fluorimétrico cuantitativo) (n=1)	Galactosa: 15mg/dl (n=1); > 15mg/dl (n=2); 20 mg/dl (n=1) a; 11,11µmol/l (n=1) GALT: <2,3 U/gHb (n=3); 2,3 U/gHb (n=2) 3,5U/gHb Galactosa: 15 mg/dL (n=2); > 30 mg/dl (n=1) GALT: < 30% (n=2); < 20% (n=1) Galactosa: 20mg/dl GALT: 3,5 U/gHb	Determinación molecular ^a	
Ohlsson et al (63) Suecia (2011)	1992-2010	A partir de 2007: después de 48 h (media: 2,9 días)	1º nivel: determinación GALT (Beutler test); 2º nivel: determinación galactosa total (GAL-DH test)	GALT: ≤ 15% GAL-1-P: ≥ 1,5 mmol/L Gal: > 0,5 mmol/l	GAL-DH test	≤ 7 días
Milankovics et al (4), Hungría (2010)	1986-1991	A partir de 78 h	1º paso: determinación GALT (Beutler test); 2º paso: determinación galactosa total (GAL-DH test)	GALT: ≤ 30% GAL-1-P: ≥ 0,6 mmol/L Gal: > 0,6 mmol/L	-	
Comeau et al (72), Nueva Inglaterra, 2004	1999-2003	4-5 días	Determinación cuantitativa de galactosa total (Galactose Kit; RA laboratorios)	-	Actividad GALT (Beutler spot test)	
Item et al (7), Austria (2002)	2002	3-5 días	1º paso-Determinación de galactosa total 2º paso- Determinación de enzima GALT	Galactosa ≥ 6 mg/dl o GALT reducido o ausente?	Determinación de 3 mutaciones alélicas	
Fujimoto et al (65), Japón, 2000	1997-1999	-	Determinación cuantitativa de galactosa total mediante método colorimétrico (BioRad Quantasa)	Galactosa > 20 mg/dl Galactosa > 12 mg/dl (repetición de la prueba)	Determinación cuantitativa de la actividad GALT (normal: 27,8±6 µmol/h/g Hb)	~7 d
Schupis et al (73), Grecia (1997)	1994	3-5 días	1º paso-Determinación cuantitativa de enzima GALT (test Beutler fluorescente) 2º paso-Determinación de galactosa total (método Palgen)	Valor FI GALT ≤ 250 y (repetición de la prueba) Valor FI GALT ≤ 250 y galactosa total ≥ 7 mg/dL (reclamada) Valor FI GALT ≤ 200 y galactosa total ≥ 7 mg/dL (verificación)	Determinación molecular	-
			Determinación de galactosa y galactosa-1-fostato mediante método colorimétrico (Quantasa TM [®] , Shield's Diagnostics)	Galactosa >4,86 mg/dl (repetición prueba)	Análisis enzimático (GALTO)	Eval.: 7-15**

Elaboración propia. ^aDatos del informe del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenscreening (DGNS) del 2011; puntos de cortes extraídos del informe de 2012 (informe en alemán)

4.2.3 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad

Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 6 se puede ver la tasa de detección de galactosemia al nacimiento, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los diferentes programas de cribado incluidos en esta revisión, y expresada como el número de neonatos a los que se necesita realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad.

En base a los datos obtenidos de los programas de cribado se estima que la incidencia media de galactosemia en Europa es de aproximadamente 1 caso por cada 68 733 nacimientos (1,45 casos por 100 000 nacimientos). Las incidencias más elevadas se registraron en Irlanda, con valores de 1 caso por cada 16 476 (6,07 casos por 100 000 recién nacidos) y en Grecia, con valores de 1 caso por cada 22 182 (4,5 casos por 100 000 recién nacidos). En Irlanda, la incidencia de galactosemia en la población no nómada es de 2,94 casos por cada 100 000 y en la población no nómada de 232 casos por 100 000 habitantes. Las incidencias más bajas se registraron en el Sudoeste de Alemania, Dinamarca y Suecia, con incidencias de 1:77 442 (1,29 casos por 100 000 nacimientos), y 1:84 045 (1,18 casos por 100 000 nacimientos) y 1:109 633 (0,91 casos por 100 000 nacimientos). Si se tiene en cuenta la población no cribada la incidencia estimada para Dinamarca sería de 1:123 000 (0,81 casos por 100 000 nacimientos).

Según el informe de la NNSGRC (Neonatal Newborn Screening & Global Resource Center) del 2006 (<http://genes-r-us.uthscsa.edu/>), la incidencia de galactosemia en EU es de 1 caso por cada 67 279 (1,5 casos por 100 000 nacimientos). La incidencia en los distintos estados varía entre 0 y 20,6 casos por 100 000 nacimientos.

Tabla 6. Galactosemia: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
EUROPA						
Determinación de la actividad enzimática + Determinación de la galactosa total (galactosa y galactosa-1-fosfato)						
Ohlsson et al (53), 2011	Suecia	1992-2010	18	1 973 400	1:109 633	0,91
Determinación de galactosa total (galactosa y galactosa 1-P) + Determinación de la actividad enzimática						
Coss et al (19), 2013	Irlanda	1972-2011	135	-	T: 1:16 476 No N: 1:33 917 N: 1:430	T: 6,07 No N: 2,94 N: 232
Schulpijs et al (73), 1997	Grecia	1997	9	199 642	1:22 182	4,5
Item et al (7), 2002	Austria	2002	1	43 688	1:43 688	2,28
Distintas pruebas						
Milankovics et al (4), 2010	Hungría	1976-2010	-	-	1:47 000	2,12
DGNS (67) (2011)	Alemania	2011	14	666 145	1:47 335	2,1
Espectrometría de tándem masas						
Lindner et al (70), 2011	Sudoeste Alemania	1999-2009	14	1 084 195	1:77 442	1,29
Couce et al (69), 2011	Galicia	2000-2010	5*	210 165	1:42 033	2,3
Lund et al (68), 2012	Dinamarca	2001-2004	1	84 045	1:84 045	1,18
Total Europa*		1972-2011	62	4 261 485	1:68 733	1,45
AMERICA DEL NORTE						
Determinación de la actividad enzimática (test Beutler)						
NNISN	Total América	2006	62	41 171 396	1:67279	1,5
AMERICA DEL SUR						
Espectrometría de tándem masas						
Torres-Sepúlveda et al (71), 2007	Nuevo León (Méjico)	2002-2004	1	42 264	1:42.000	2,38
ASIA						
Determinación de galactosa total (galactosa y galactosa 1-P) + Determinación de la actividad enzimática						
Fujimoto et al (58), 2000	Japón	1997-1999	0	46 742	0	0

Fuente: Elaboración propia

DNS: Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening; N: nómada; No N: no nómada; Neonatal Newborn Screening & Global Resource Center; T: total

*Dos casos podrían tratarse de la variante Duarte

*La mortalidad se calcula en base a los estudios que proporcionan información sobre población cribada y número de casos detectados.

Sensibilidad y especificidad de la prueba

La exactitud diagnóstica de un test se mide fundamentalmente por su sensibilidad y especificidad, y es fundamental que sea elevada en los programas de cribado. La mayoría de los documentos recuperados a través de la revisión de la literatura hacen referencia a análisis descriptivos de casos históricos que no proporcionan resultados diagnósticos. No se han recuperado estudios individuales de carácter transversal que evalúen la prueba de cribado en toda la muestra. Los datos que existen proceden de cinco estudios que refieren los resultados del cribado poblacional y no realizan una verificación de los casos positivos (Nivel 3 de evidencia del “Oxford Center for Evidence-Based Medicine”). Cuatro estudios documentan que no tienen constancia del diagnóstico de casos adicionales de galactosemia en sus respectivos centros o regiones/países. En base a estos datos se estimaría una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,9% en todos los programas, aunque estos datos deben ser interpretados con cautela. Los protocolos de cribado empleados en los diferentes países utilizan distintas pruebas diagnósticas, puntos de corte y pruebas de verificación y por tanto, difieren en cuanto a la definición de caso positivo.

Tasa de falsos positivos y VPP

La tasa de falsos positivos se define como el porcentaje de pacientes que han resultado positivos en la prueba y en los que sin embargo se ha descartado la presencia de la enfermedad. En las cinco publicaciones incluidas en la actual revisión la tasa de falsos positivos varía entre el 0,0005% y el 0,25% (tabla 7). A la hora de valorar esta tasa en galactosemia es necesario tener en cuenta, tal y como ya se ha comentado, que los protocolos y pruebas utilizadas han variado considerablemente a lo largo del tiempo y que a día de hoy todavía no existen estrategias bien definidas y validadas para el diagnóstico. La mayoría de los estudios emplean la determinación de la enzima GALT en eritrocitos como prueba de verificación y dependiendo del punto de corte existe distinta probabilidad de haber clasificado como positivos a neonatos con variantes clínicas menos graves (variantes duarte, heterocigotos).

A fin de obtener una comparación objetiva entre estudios, en esta revisión se ha considerado falsos positivos todos aquellos niños cuya primera muestra ha generado por sospecha una segunda muestra y esta o sucesivas dan un resultado que se considera normal, con independencia del punto de corte u prueba de verificación. En base a esta definición, el programa de cribado que presenta menor tasa de falsos positivos es el de Suecia, que emplea una estrategia de dos niveles (test de Beutler con Rapid Gal-DH test) (53). La tasa de rellamada fue muy elevada en el programa de cribado de Austria (7),

que emplea como prueba diagnóstica la determinación de la galactosa total mediante el test de Quantase Phe/Gal. A efectos de cribado consideramos que la tasa de rellamada es importante porque genera ansiedad a los padres, que son en estos casos los que sufren los daños inherentes a este proceso.

El valor predictivo positivo de un test es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test, y algunos autores abogan por la utilización del VPP como mejor indicador para tomar una decisión clínica sobre la utilidad de una prueba diagnóstica. El VPP en los estudios que proporcionan información diagnóstica varía entre el 0% y el 64,3% (tabla 7). Según algunos autores, el VPP de un programa de cribado debería ser mayor del 20% (74). Únicamente dos programas cumplen con este criterio, el de Suecia y el de la CC.AA. de Galicia (53, 69). En este último caso, la prueba de cribado consta de cuatro pasos y en el cálculo del VPP no se tiene en cuenta la tasa de rellamada para la segunda muestra al no existir información sobre este dato.

En el 2010, Freer et al (54) realizan un estudio en el que evalúan la especificidad de dos protocolos diferentes de cribado en Pensilvania y concluyen que una proporción importante de los FP se podría evitar si se optimizan los protocolos de cribado. En este estado, el protocolo implantado antes del 2006 definía como positivos los casos que presentan concentraciones de galactosa ≥ 20 mg/dL (Astoria-Pacific SPOTCHECK) e inciertos los que presentaban concentraciones entre 15 mg/dl y 20 mg/dL. A partir del 2006 se definen como positivos únicamente los casos con valores GAL ≥ 30 mg/dL o actividad enzimática GALT ≤ 40 μ mol/L y se repiten por considerarlos inciertos los que presentan valores GALT > 40 μ mol/L y valores Gal entre 15-30 mg/dl. El cambio evita hasta la mitad de las remisiones (23 versus 41). De los 23 casos que presentaban una actividad GALT ≤ 40 %, 19 presentaban mutaciones responsables de la deficiencia GALT, 3 eran variantes D/G y 1 era un caso sintomático que no presentaba mutaciones (S=100%;VPP=83%). En Suecia, la tasa de falsos positivos se redujo a menos de un neonato al año tras modificar el punto de corte del test de Beutler desde $\leq 30\%$ a $\leq 15\%$ y aumentar el punto de corte del G-1-P a $\geq 1,5$ mmol/L.

Falsos negativos de la prueba

En ninguno de los estudios se notificaron falsos negativos. Cuando la toma de muestra se hace en las primeras 72 horas se plantea necesario evaluar todos los casos que presentan una actividad GALT $< 10\%$ en el test de Beutler y el test GALT-DH negativo para conocer si los neonatos han consumido galactosa.

Tabla 7. Galactosemia clásica: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos

Estudio	Población	Tasa de rellamada (%)	VP	FP	%FP	VPP	S estimada	E estimada
Diferentes pruebas								
DGNS ¹ (67), 2011	666 145	310 (0,04%)	14	296	0,05	4,52	100	99,9
Determinación GALT + determinación de galactosa total (galactosa y galactosa-1-fosfato)								
Ohlsson et al (53), 2011	1 973 400	28 (0,001%)	18	10	0,0005	64,3	100	99,9
Determinación cuantitativa de galactosa total								
Item et al (7), 2002	43.688	110 (0,25%)	1	109	0,25	0,9	-	-
Espectrometría de tándem masas								
Lund et al (68), 2012	84 045	20 (0,02%)	1	19	0,02	5	100	99,9
Couce et al (69), 2011	210 165	9 (0,004%)	5 ^a	4	0,01	55,5	-	-
Total	2 977 443	778 (0,02%)	39	438	0,01	8,1	100	

Fuente: Elaboración propia. %FP: Porcentaje de Falsos Positivos; FP: Falsos Positivos; VP: Verdaderos Positivos; VPP: Valor Predictivo Positivo.

¹ datos del informe del 2011 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS).

4.2.4 Beneficios clínicos del cribado de la galactosemia

Los beneficios del cribado de la galactosemia han sido y siguen siendo objeto de mucho debate y controversia al no existir estudios adecuados para valorar este aspecto (Nivel 5 de evidencia del “Oxford Center for Evidence-Based Medicine”).

Los argumentos a favor del cribado se sustentan en que con la detección y tratamiento precoz se podrían llegar a evitar la mayoría de las complicaciones agudas graves y muertes por septicemia que se producen en las primeras semanas de vida. Los principales argumentos que se esgrimen en contra es que la mayoría de los neonatos ya presentan sintomatología característica de la galactosemia y desarrollan complicaciones antes de obtenerse los resultados del cribado.

Los datos existentes son insuficientes para esclarecer en qué medida el cribado es realmente efectivo para reducir la aparición de efectos adversos graves o la mortalidad de los neonatos. A día de hoy, no existen estudios comparativos adecuados que permitan evaluar la efectividad del cribado neonatal de galactosemia frente a la implantación de otras medidas para evitar las complicaciones agudas graves (protocolos de alerta, cribado oportunista). Los estudios de cribado recuperados que refieren datos clínicos muestran

gran variabilidad en cuanto a la presentación de sintomatología al diagnóstico y mortalidad de los casos (0%-100%). En el estudio de Milankovics et al (4), realizado en Hungría, el 98% de los neonatos diagnosticados con galactosemia (n=43/44) presentaron síntomas neonatales antes del cribado; un 72,7% de carácter grave. De estos, 7 murieron debido a la galactosemia (16%). En Dinamarca, 19 de los 20 casos detectados mediante cribado fueron FP y el único caso de galactosemia desarrolló insuficiencia hepática antes de obtenerse los resultados a los 10 días. El cribado se suspendió en este país a partir del 2005 por esta razón (68). Schulpis et al (73) refieren únicamente 2 casos sintomáticos entre los 9 casos detectados en los comienzos del programa Griego (22%) pero estos 2 neonatos murieron de sepsis a las dos semanas (antes de obtenerse los resultados del cribado). Lindner et al (70) documentan 14,3% de casos sintomáticos entre los 14 diagnosticados de galactosemia en el sudoeste de Alemania (media de diagnóstico: 8 días) y no registran ninguna muerte por galactosemia. En Suecia se hace referencia a que solo han sobrevivido 4 pacientes con galactosemia antes de la puesta en marcha del cribado en 1967 y que únicamente 1 ha muerto después de 1967 (53). En este país el diagnóstico y tratamiento se realiza antes de la primera semana de vida.

La evaluación retrospectiva de 60 casos con galactosemia identificados a través del programa de vigilancia pediátrica del Reino Unido entre el 1 de Enero de 1988 y el 31 de Diciembre de 1990, pone de manifiesto que la incidencia de casos graves es similar en las regiones que tienen programas de cribado (República de Irlanda, Escocia) que en las que no cuentan con los mismos (Inglaterra, Gales, Norte de Irlanda) (28% versus 20%) (15). En estas regiones el diagnóstico se realizaba fundamentalmente en base a la sintomatología clínica (n=12) o combinando los datos clínicos con la detección de sustancias reductoras en orina (n=25). Se observa que 4 neonatos en el grupo cribado (n=14) fueron diagnosticados antes de la obtención de resultados. La galactosemia fue responsable de 2 muertes en las áreas en las que no se realizaba cribado (4,3%) y de 2 muertes en las áreas donde estaba implantado el cribado (14,2%), aunque en este último caso no se pudo confirmar si los niños habían sido cribados o no.

La información existente indica que a pesar de un tratamiento dietético adecuado desde el momento de la detección, los pacientes con galactosemia clásica pueden presentar importantes complicaciones a medio-largo plazo (déficit cognitivo, trastornos del lenguaje/habla, trastornos motores, etc) y esto constituye otro elemento en contra del cribado de galactosemia. Todos los estudios que analizan la asociación con la dieta concuerdan que la aparición de las complicaciones a medio-largo plazo no está relacionada con la edad de diagnóstico, el inicio de la restricción dietética o el cumplimiento estricto

del régimen dietético (13,30,31,75). Los resultados de una evaluación retrospectiva de 350 pacientes diagnosticados en Estados Unidos y Europa muestra que no existe una asociación significativa entre la edad de tratamiento ($< 0 > 2$ meses) y la aparición de complicaciones a largo plazo (25). Cuando se comparan hermanos que habían sido tratados después de la aparición de los síntomas con hermanos que fueron tratados desde los dos primeros días y no desarrollaron síntomas, no encuentran diferencias significativas en cuanto al coeficiente intelectual, lenguaje o función ovárica. La restricción de la lactosa durante el embarazo tampoco conlleva mejoras significativas en los resultados. Schweitzer et al (26) encuentran que únicamente los pacientes tratados después de las 8 semanas de vida presentan un coeficiente intelectual más bajo.

Uno de los principios claves del cribado es que el beneficio del programa de cribado deberá tener siempre más peso que los daños físicos y psíquicos causados por la prueba, los procedimientos diagnósticos o el tratamiento. En el caso del cribado de galactosemia, los riesgos del cribado están relacionados fundamentalmente con la ansiedad de poder tener un hijo con la enfermedad hasta la confirmación de los resultados, en el caso de un resultado falso positivo. La tasa de FP es muy variable en los estudios incluidos y esto se atribuye en gran medida a las diferentes pruebas y puntos de corte empleadas (actividad GALT $\leq 15\%$ a $\leq 30\%$), no existiendo a día de hoy una estrategia bien definida y validada para el cribado. Los únicos estudios que obtiene un VPP mayor del 20% son los que presentan datos del programa de cribado sueco y del programa de la CC. AA. de Galicia (53, 69). Según los autores del estudio sueco (53), la reducción de la tasa de falsos positivos respecto a otros estudios se debe a que en este estudio se emplea una estrategia de dos niveles, consistiendo el primer nivel en una determinación semicuantitativa de la enzima GALT (test de Beutler) y el segundo, en la medición cuantitativa de la Gal y Gal-1-P (Rapid Gal-DH test) a partir de la misma toma de muestra. Se argumenta que la determinación de la enzima GALT en primer lugar, en vez de en segundo, y la reducción del punto de corte del test de Beutler desde $\leq 30\%$ a $\leq 15\%$ y el aumento del punto de corte del G-1-P a $\geq 1,5$ mmol/L consigue reducir los FP hasta niveles aceptables, disminuyendo la probabilidad de haber clasificado como positivos a formas heterocigóticas leves o variantes Duarte. Couce et al (69) postulan que el elevado VPP observado a Galicia en todas las patologías detectadas mediante MS/MS es parcialmente debido a que se solicita una segunda muestra antes de la remisión a la unidad clínica y se confirman los resultados mediante análisis de orina antes de la verificación diagnóstica.

A largo plazo, la falta de diferenciación de ciertas formas heterocigóticas leves y la variante Duarte se podría considerar un efecto adverso del cribado.

Los pacientes Duarte homocigotos son generalmente asintomáticos e investigaciones recientes apuntan a que el pronóstico de los pacientes heterocigotos también es bueno con independencia del tratamiento (45). No obstante, la diferenciación de la galactosemia de alto riesgo clínico de estas variantes alélicas requiere de procedimientos electroforéticos muy complejos (Bennett) al no existir un test molecular automatizado que permita la determinación de todas las mutaciones que presentan relevancia clínica. A día de hoy, no existe un consenso en cuanto al tratamiento de estos pacientes y la mayoría de los programas optan por el tratamiento conservador. Asimismo, también existe una gran incertidumbre respecto al tratamiento de algunas variantes alélicas como la caracterizada por presentar mutaciones S135/S135 (42).

4.2.5 Evaluación económica

Un análisis coste-beneficio realizado en Brasil (76) estima que la implantación de un programa nacional de galactosemia en Brasil revertiría en unos beneficios totales de \$ 481 696 para el país pero este estudio tiene una elevada probabilidad de sesgo. Los beneficios se basan en la reducción de los costes médicos iniciales (\$350 200), costes del tratamiento de seguimiento (\$ 16 031) y en el aumento de la productividad de los pacientes, estimando que todos los casos diagnosticados precozmente podrían ostentar un trabajo en edad adulta (\$115 465). No obstante, la información existente apunta a que los pacientes con galactosemia clásica presentan importantes complicaciones a medio-largo plazo con independencia del tratamiento dietético precoz.

Resumen sobre el cribado de galactosemia

- La galactosemia es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la incapacidad de metabolizar la galactosa en glucosa. En la galactosemia clásica existe una deficiencia de la galactosa 1-fosfato uridiltransferasa (GALT) y la galactosa 1-fosfato no puede ser convertida a glucosa 1-fosfato. Como consecuencia, ante la ingesta de leche u otros productos lácteos, la galactosa y la galactosa 1-fosfato se acumulan en sangre y tejidos. Se han descrito múltiples variantes alélicas, con diferentes repercusiones clínicas que van desde la casi normalidad en la variante denominada galactosemia Duarte, a graves síntomas en las variantes Indiana o Rennes. A enero de 2014, la base de datos actualizada de mutaciones del gen GALT registra 266 variantes alélicas
- La prevalencia estimada de la galactosemia clásica es de 0,2 casos por 100 000 habitantes. En base a los datos de los programas de cribado se estima una incidencia media en Europa de 1 caso por cada 68 733 nacimientos (1,45 por 100 000 nacimientos). Las incidencias varían entre 6,07 casos por 100 000 nacimientos y 0,91 casos por 100 000. La incidencia estimada en Galicia es de 1 caso por cada 42.033 nacimientos.
- Tras la ingesta de lactosa, los neonatos con galactosemia clásica se caracterizan por presentar intolerancia alimentaria (vómitos, diarrea, rechazo al alimento), ictericia, hepatomegalia, falta de crecimiento, letargia, cataratas y sepsis. Si no se retira la lactosa, la galactosa se acumula a nivel de otros órganos como el cerebro, hígado y riñón puede originar mala absorción tubular renal, cirrosis, insuficiencia hepática o edema cerebral. Según datos publicados se estima que la mayoría de los neonatos con galactosemia clásica desarrollan sintomatología característica de la enfermedad en las primeras 2 semanas de vida y la mayoría de los casos graves y muertes por septicemia se producen en este período. Según datos de dos estudios descriptivos la edad media de hospitalización por sintomatología grave es de 12-13 días.
- La información existente indica que a pesar de la restricción de galactosa desde el nacimiento, la galactosemia clásica presenta importantes complicaciones a medio-largo plazo. Según los estudios incluidos los pacientes presentan habitualmente coeficientes intelectuales $\leq 80-85$ (32%-83%), trastornos del lenguaje/habla (22%-91%) y trastornos motores (66%). En mujeres la galactosemia se asocia a hipogonadismo

hipergonadotrópico (90%-100%). Según dos estudios identificados la galactosemia afecta de forma negativa a la calidad de vida de los pacientes. Un estudio establece que un 21,8% considera la restricción dietética una carga. Todos los estudios recuperados son encuestas, estudios transversales o series retrospectivas de casos (Nivel 4 de evidencia del “Oxford Center for Evidence-Based Medicine”).

- El tratamiento está basado en la restricción dietética de galactosa. Ante el diagnóstico o sospecha clínica de galactosemia clásica se debe retirar la leche materna y las fórmulas basadas en lactosa. La restricción precoz de lactosa se estima que puede conseguir evitar la mayoría de las complicaciones agudas. De forma general, se recomienda mantener la restricción de leche y productos lácteos durante toda la vida. No existe un consenso respecto a la exclusión de frutas, verduras y otros productos que no presentan un alto contenido en galactosa y las recomendaciones específicas de consumo varían a nivel de los distintos países. Existe discrepancia respecto al tratamiento de los heterocigotos y ciertas formas leves y un estudio retrospectivo apunta a que el pronóstico de estos pacientes puede ser independiente del tratamiento (Nivel 4 de evidencia del “Oxford Center for Evidence-Based Medicine”).
- De la escasa información recuperada a través de la búsqueda se extrae que actualmente no existe un protocolo estándar de cribado neonatal de galactosemia clásica. En la mayoría de los protocolos la prueba inicial se basa en la determinación de galactosa total (galactosa y galactosa 1-P eritrocitaria) y la determinación de la enzima GALT se emplea o bien como prueba de segundo nivel o prueba de verificación, aunque en algunos países como Suecia el cribado se inicia con la determinación semicuantitativa de la enzima GALT. De forma general, los protocolos difieren considerablemente en cuanto a la estrategia, los métodos analíticos empleados y puntos de corte. La determinación de la galactosa se realiza habitualmente mediante métodos microbiológicos cualitativos (test Guthrie) o semicuantitativos (Paigen), tests microquímicos (Fujimora, rapid GAL-DH test), métodos colorimétricos u tándem masas. Entre los métodos más utilizados para la determinación GALT están el test de Beutler y los ensayos radioactivos. Se han descrito múltiples variantes de todos estos procedimientos, existiendo actualmente múltiples kits sencillos para la determinación en el mismo día. Todos los procedimientos de cribado tienen en común que se realizan a partir de una muestra de

sangre de talón que se recoge rutinariamente para el cribado de otras metabolopatías congénitas.

- En base a los datos de cuatro estudios descriptivos se estimaría una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,9% en todos los programas, aunque estos datos deben ser interpretados con cautela al no existir estudios que realicen una verificación de los casos negativos. Los protocolos de cribado empleados en los diferentes países utilizan distintas pruebas diagnósticas, puntos de corte y pruebas de verificación y por tanto, difieren en cuanto a la definición de caso positivo.
- En las cinco publicaciones incluidas en la actual revisión la tasa de falsos positivos varía entre el 0,0005% y el 0,25%. El VPP varía entre el 0% y el 64,3%. Los únicos estudios que obtiene un VPP mayor del 20% son los que presentan datos del programa de cribado sueco y del programa de la CC.AA. de Galicia. El programa de Suecia emplea una estrategia de dos niveles (test de Beutler con Rapid Gal-DH test). En la CC.AA. de Galicia la prueba de cribado consta de cuatro pasos, una determinación de sustancias reductoras en orina, una determinación de galactosa 1-P mediante MS/MS, una cromatografía líquida de capa fina y una HPTLC. En el cálculo del VPP no se tiene en cuenta la tasa de rellamada para la segunda muestra al no existir información sobre este dato. El VPP fue muy bajo en el programa de cribado de Dinamarca, que emplea exclusivamente MS/MS como prueba diagnóstica.
- A día de hoy, no existen estudios comparativos que permitan establecer si el cribado neonatal de galactosemia realmente es superior a otras medidas de prevención secundaria destinadas a evitar las complicaciones agudas graves (protocolos de alerta, cribado oportunista) y mortalidad en el periodo neonatal. Los estudios publicados son de carácter descriptivo y proporcionan datos inconsistentes respecto a la presentación de sintomatología grave al diagnóstico (0%-100%). En base a asunciones indirectas y a los datos descriptivos presentados del programa de cribado sueco y alemán se podría suponer que el cribado podría reducir el riesgo de mortalidad/morbilidad neonatal si los resultados de cribado se obtienen antes de 7-8 días pero esto debería ser confirmado en estudios adecuadamente diseñados.

5 Cumplimiento de los requisitos para la implantación de los programas de cribado

Tabla 8. Cumplimiento de los requisitos para la implantación de los programas de cribado. “Documento Marco sobre Cribado Poblacional”.

Enfermedad	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel de la evidencia*
	<p>1. Problema importante de salud: la enfermedad objeto de cribado debe ser un importante problema de salud pública en cuanto a carga de enfermedad, considerando la mortalidad, morbilidad, discapacidad y el coste social.</p>	<p>La galactosemia clásica es una enfermedad que presenta una baja incidencia. En base a los datos de los programas de cribado se estima que la incidencia media en Europa es de 1 caso por cada 68 733 nacimientos (1,45 por 100 000 nacimientos), aunque las incidencias varían entre los 0,91 casos por 100 000 nacimientos y los 6,07 casos por 100 000. La incidencia estimada en Galicia es de 1 caso por cada 42.033 nacimientos.</p> <p>Los pacientes con galactosemia clásica se caracterizan por presentar intolerancia alimentaria (vómitos, diarrea, rechazo al alimento), ictericia (82%-89%), hepatomegalia (39%-89%), falta de crecimiento (39%-75%), letargia (87%) y cataratas (13%-59%). Si no se retira la lactosa, la galactosa se acumula a nivel de órganos como el cerebro, hígado y riñón puede originar mala absorción tubular renal, cirrosis, insuficiencia hepática o edema cerebral. También puede ocasionar una sepsis fulminante por E. Coli durante las primeras semanas de vida. La mortalidad real de la galactosemia en poblaciones no cribadas se desconoce. Los datos que existen son escasos y la mayoría proceden de encuestas realizadas hace más de 20 años. Una encuesta realizada en la República Federal Alemana, que hace referencia a pacientes nacidos vivos entre 1955-1989 (n=134), refiere una mortalidad del 20%. Un estudio británico realizado entre 1988-1990 estima una mortalidad del 4,3% en áreas donde no está implantado el cribado.</p> <p>La información existente indica que a pesar de la restricción de galactosa desde el nacimiento, la galactosemia clásica presenta importantes complicaciones a medio-largo plazo. Según los estudios incluidos los pacientes presentan habitualmente coeficientes intelectuales \leq 80-85 (32%-83%), trastornos del lenguaje/habla (22%-91%) y trastornos motores (66%). En mujeres la galactosemia se asocia a hipogonadismo hipergonadotrópico (90%-100%). Según dos estudios identificados la galactosemia afecta de forma negativa a la calidad de vida de los pacientes. Un estudio establece que un 21,8% considera la restricción dietética una carga.</p>	✓	4

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel de la evidencia*
	<p>2. Enfermedad bien definida y con historia natural conocida: la enfermedad debe estar bien definida, con criterios diagnósticos claros, y ser explícita la frontera de lo que se clasifica como enfermedad de lo que no lo es, con un criterio diagnóstico dicotómico.</p>	<p>En la galactosemia clásica existe una deficiencia de la enzima galactosa 1-fosfato uriltransferasa (GALT) y la galactosa 1-fosfato no puede ser convertida a glucosa- 1-fosfato. A enero de 2014, se habían descrito 266 múltiples variantes alélicas que dan lugar a deficiencias enzimáticas, con diferentes repercusiones clínicas que van desde la casi normalidad en la variante denominada galactosemia Duarte, a graves síntomas en las variantes Indiana o Remes. En caucásicos, las mutaciones más comunes son la pQ188R, pK285N y pL195P. De los resultados de los estudios recuperados se extrae que los pacientes homocigotos para estas mutaciones no presentan actividad enzimática y su presencia se asocia con una mala evolución clínica en la etapa neonatal y sintomatología grave en la edad adulta. Los pacientes heterocigotos para el gen pQ188R también presentan una actividad enzimática nula o muy reducida (<5%) y con frecuencia síntomas graves en el periodo neonatal, aunque la evolución clínica y las complicaciones a largo plazo pueden depender de la posición y tipo de mutación secundaria. La galactosemia Duarte es una forma benigna de la enfermedad. Los pacientes heterocigotos (pN314D /Galactosemia clásica) presentan una actividad enzimática también reducida (25%-30%) pero o bien no presentan síntomas neonatales o estos son leves. El pronóstico a largo plazo es también bueno en todos los pacientes y no están claros los beneficios del tratamiento. Lo mismo ocurre con los pacientes con mutaciones a nivel del pQ188R/E146D. Existen algunas formas de presentación de la galactosemia que se pueden confundir con la galactosemia clásica. Entre ellas, la galactosemia clínica, que cursa con déficit enzimática (< 10%) y manifestaciones agudas en el periodo neonatal pero no presenta habitualmente complicaciones crónicas a largo plazo. Es exclusiva en pacientes afroamericanos y se caracteriza por presentar mutaciones S135/S135. La galactosemia clásica se define por una actividad enzimática muy reducida o nula pero el punto de corte respecto a lo que se clasifica como enfermedad varía a nivel de los diferentes países (≤ 15% a ≤ 30%). Dependiendo del punto de corte existe diferente probabilidad de haber clasificado como positivos a formas heterocigóticas leves o variantes Duarte.</p>	±	4
	<p>3. Periodo de latencia detectable: debe existir un periodo de latencia detectable, con una duración suficiente como para que sea factible la realización del proceso de cribado completo. Este periodo de latencia debe cumplirse en la mayoría de los casos de la enfermedad (> 80%).</p>	<p>Tras la ingesta de lactosa, los neonatos con galactosemia clásica se caracterizan por presentar intolerancia alimentaria (vómitos, diarrea, rechazo al alimento), ictericia (82%-89%), hepatomegalia (39%-89%), falta de crecimiento (39%-75%), letargia (87%) y cataratas (13%-59%). Si no se retira la lactosa, la galactosa se acumula a nivel de órganos como el cerebro, hígado y riñón puede originar mala absorción tubular renal, cirrosis, insuficiencia hepática o edema cerebral. También puede ocasionar una sepsis fulminante por E. Coli durante las primeras semanas de vida. Según datos publicados se estima que la mayoría de los neonatos con galactosemia clásica desarrollan sintomatología característica de la enfermedad en las primeras 2 semanas de vida y la mayoría de los casos graves y muertes por septicemia se producen en este periodo. Según datos de un estudio descriptivo la edad media de hospitalización por sintomatología grave es de 12-13 días.</p>	±	4
	<p>4. Intervenciones de prevención primaria coste-efectivas implantadas: los costes y beneficios del cribado, y las actividades de intervención derivadas, siempre se deben evaluar respecto a otras estrategias alternativas de control de la enfermedad.</p>	<p>A día de hoy, no existen medidas de prevención primaria.</p>	N/A	N/A

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel de la evidencia*
Prueba de cribado	<p>5. Prueba simple y segura: La prueba con la que se inicia el proceso de cribado debe ser en principio sencilla de realizar e interpretar.</p>	<p>La prueba de cribado consiste en la obtención y análisis de una muestra de sangre del talón (y en el caso de Galicia también de orina. La obtención de la muestra es segura y sencilla, mientras que el proceso analítico es complejo y conlleva una previa puesta a punto de la técnica y el establecimiento de un protocolo de cribado: metabolitos que se van a utilizar y puntos de corte específicos para cada población y laboratorio. El protocolo de cribado condicionará la sensibilidad y especificidad de la prueba. En el cribado de la galactosemia se ha observado una gran homogeneidad de parámetros y cierta variabilidad en las estrategias de cribado y puntos de corte.</p>	±	N/A
	<p>6. Prueba válida, fiable y eficiente: la prueba debe ser válida, es decir, debe medir realmente aquello que se quiere medir. La validez incluye los conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo. Es importante seleccionar métodos que ofrezcan la menor tasa de falsos positivos posible, sin sacrificar el valor predictivo positivo. La prueba debe ser reproducible y fiable, es decir, debe existir una alta concordancia en su interpretación por uno o varios profesionales sanitarios. La prueba debe ser eficiente y que minimice los costes.</p>	<p>La mayoría de los documentos recuperados a través de la revisión de la literatura hacen referencia a análisis descriptivos de casos históricos que no proporcionan resultados diagnósticos. Los siete documentos que sí ofrecen datos diagnósticos no realizan una verificación de los casos negativos. Cuatro estudios refieren que no tienen constancia del diagnóstico de casos adicionales de galactosemia en sus respectivos centros o regiones/países. En base a los datos de estos cuatro estudios se estimaría una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,9% en todos los programas, aunque estos datos deben ser interpretados con cautela al no existir una verificación de los casos negativos en ninguno de los estudios. Los protocolos de cribado empleados en los diferentes países utilizan distintas pruebas diagnósticas, puntos de corte y pruebas de verificación y por tanto, difieren en cuanto a la definición de caso positivo.</p> <p>En las siete publicaciones incluidas en la actual revisión la tasa de falsos positivos varía entre el 0,0005% y el 0,25%. El VPP en los estudios que proporcionan información diagnóstica varía entre el 0% y el 64,3%. Los únicos estudios que obtiene un VPP mayor del 20% (74) son los que presentan datos del programa de cribado sueco y del programa de la CC.AA. de Galicia. Según los autores del estudio sueco, la reducción de la tasa de falsos positivos respecto a otros estudios se debe a que en este estudio se emplea una estrategia de dos niveles, consistiendo el primer nivel en una determinación semicuantitativa de la enzima GALT (test de Beutler) y el segundo, en la medición cuantitativa de la Gal y Gal-1-P (Rapid Gal-DH test) a partir de la misma toma de muestra. Se argumenta que la determinación de la enzima GALT en primer lugar, en vez de en segundo, y la reducción del punto de corte del test de Beutler desde $\leq 30\%$ a $\leq 15\%$ y el aumento del punto de corte del G-1-P a $\geq 1,5$ mmol/L consigue reducir los FP hasta niveles aceptables, disminuyendo la probabilidad de haber clasificado como positivos a formas heterocigóticas leves o variantes Duarte. Se postula que el elevado VPP observado a Galicia es debido a que se solicita una segunda muestra antes de la remisión a la unidad clínica y se confirman los resultados mediante análisis de orina antes de la verificación diagnóstica.</p> <p>La tasa de FP fue también elevada en el programa de cribado de Dinamarca, que empleó MS/MS como prueba diagnóstica. En Dinamarca, 19 de los 20 casos detectados mediante cribado fueron FP y el único caso de galactosemia detectado desarrolló insuficiencia hepática antes de obtenerse los resultados a los 10 días. El cribado se suspendió en este país a partir del 2004 por estos dos motivos.</p>	±	3
	<p>7. Prueba aceptable: la prueba debe ser aceptable para la población diana, teniendo en cuenta la diversidad social y cultural, y las peculiaridades de grupos desfavorecidos o de población discapacitada.</p>	<p>La prueba de sangre de talón que se recoge rutinariamente para el cribado de otras metabopatías congénitas.</p>	√	N/A

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel de la evidencia*
	<p>8. Criterios para la selección de mutaciones a incluir: si la prueba de cribado tiene como objetivo detectar mutaciones genéticas, los criterios que se han usado para seleccionar las mutaciones concretas que se van a incluir en las pruebas de cribado de entre todas las posibles, deben ser explícitos y claros.</p>	<p>N/A</p>		<p>N/A</p>
	<p>9. Evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento: debe existir un acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico a seguir en las personas con resultado positivo en la prueba de cribado y el tratamiento de las personas con diagnóstico definitivo.</p>	<p>El tratamiento está basado en la restricción dietética de galactosa. Ante el diagnóstico o sospecha clínica de galactosemia clásica se deben retirar la leche materna y las fórmulas basadas en lactosa. Tras el diagnóstico se recomienda una revisión digestiva y oftalmológica de todos pacientes sintomáticos para valorar y tratar inmediatamente posibles trastornos hepáticos, cataratas o sepsis. De forma general, se recomienda mantener la restricción de leche y productos lácteos durante toda la vida. Existe controversia respecto a la exclusión de frutas, verduras y otros productos que presentan un alto contenido en galactosa y las recomendaciones específicas de consumo varían a nivel de los distintos países. Existe discrepancia también respecto al tratamiento de los heterocigotos y ciertas formas leves ya que estudios recientes refieren que el pronóstico de estos pacientes es independiente del tratamiento. La mayoría de los protocolos existentes optan por el tratamiento conservador. Algunos estudios recientes apuntan a que la evolución de los pacientes a largo plazo es independiente del consumo de galactosa. En un estudio de carácter retrospectivo se observa que la evolución de los pacientes es incluso mejor en el grupo que incumple la restricción dietética. Algunos autores plantean la posibilidad de liberalizar la ingesta de galactosa después del año con estricta vigilancia pero a día de hoy la evidencia es insuficiente para extraer conclusiones definitivas al respecto.</p>	<p>±</p>	<p>4</p>

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel de la evidencia*
<p>Tratamiento</p>	<p>10. Existencia de un tratamiento más efectivo en fase presintomática: debe existir evidencia científica de suficiente calidad que demuestre que la intervención terapéutica en una fase asintomática es más eficaz que la realizada en fase sintomática en cuanto a beneficio en la mortalidad prematura y/o en la calidad o calidad de vida.</p>	<p>La evidencia científica indica que si la restricción de lactosa se realiza en una fase asintomática se consigue evitar la mayoría de las complicaciones agudas graves y muertes prematuras que se producen en el periodo neonatal. Según los resultados de la encuesta internacional realizada a 371 pacientes de Europa y EEUU, un 91% de los neonatos tratados al nacimiento como consecuencia de un hermano afectado no presentaron síntomas neonatales.</p> <p>Múltiples series de casos muestran que los neonatos con galactosemia clásica presentan importantes complicaciones con independencia del tratamiento dietético precoz (déficit cognitivo, trastornos del lenguaje/habla, trastornos motores, etc). Estos estudios concuerdan que la aparición de las complicaciones a medio-largo plazo no está relacionada con la edad de diagnóstico, el inicio de la restricción dietética o el cumplimiento estricto del régimen dietético. Los resultados de una evaluación retrospectiva de 350 pacientes diagnosticados en Estados Unidos y Europa muestra que no existe una asociación significativa entre la edad de tratamiento (< o > 2 meses) y la aparición de complicaciones a largo plazo. Cuando se comparan hermanos que hablan sido tratados después de la aparición de los síntomas con hermanos que fueron tratados desde los dos primeros días y no desarrollaron síntomas, no encuentran diferencias significativas en cuanto al coeficiente intelectual, lenguaje o función ovárica. Todos los estudios son retrospectivos y carecen de poder estadístico para establecer recomendaciones firmes.</p>	±	4
<p>Programa de cribado</p>	<p>11. Atención sanitaria habitual optimizada: El acceso a las pruebas diagnósticas de confirmación y al tratamiento debe estar previsto y ser posible en un tiempo corto.</p>	<p>En base a los datos publicados se estima que para evitar la aparición de efectos adversos graves y muertes por septicemia sería recomendable eliminar los productos y fórmulas lácteas de la dieta desde el momento de la sospecha diagnóstica y esto debería de tener lugar antes de la primera semana de vida. En la mayoría de los programas de cribado la verificación y/o inicio de tratamiento se produce entre los 7-15 días.</p>	±	N/A
<p>Programa de cribado</p>	<p>12. Evidencia de eficacia: la eficacia en la reducción del riesgo de mortalidad o morbilidad debe estar claramente demostrada, basado en estudios científicos de calidad.</p>	<p>A día de hoy, no existen estudios comparativos que permitan establecer si el cribado neonatal de galactosemia realmente es superior a otras medidas de prevención secundaria destinadas a evitar las complicaciones agudas graves (protocolos de alerta, cribado oportunista) y mortalidad en el periodo neonatal. Los estudios publicados son de carácter descriptivo y proporcionan datos inconsistentes respecto a la presentación de sintomatología grave al diagnóstico (0%-100%). En base a asunciones indirectas y a los datos descriptivos presentados del programa de cribado sueco y alemán se podría suponer que el cribado podría reducir el riesgo de mortalidad/morbilidad neonatal si los resultados de cribado se obtienen antes de 7-8 días pero esto debería ser confirmado en estudios adecuadamente diseñados.</p> <p>El documento de consenso desarrollado bajo los auspicios de la AECOM (Asociación Española para el estudio de errores congénitos del Metabolismo), la AEP-SEIM (Asociación Española de Pediatría, Sección de Errores Innatos del Metabolismo y la SEOC-DP (Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular, Comisión de Diagnóstico Perinatal) concluye que es recomendable (Recomendación BII) incluir en los programas de cribado neonatal esta patología, si bien esta patología necesita de mayor evidencia científica para que su recomendación sea total y por tanto debería consensuarse en el seno del Consejo Interterritorial de Sanidad con el objetivo de mantener el mismo panel de cribado para todas las CC-AA. (Nivel de evidencia II: la evidencia es suficiente para determinar los efectos, pero la fortaleza de las pruebas es limitada por el número, calidad, y coherencia de los estudios o la naturaleza de las pruebas).</p>	x	5

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel de la evidencia*
	<p>13. Beneficio que supere los potenciales riesgos: antes de introducir un programa de cribado es necesario evaluar el impacto previsto en términos de prevención de discapacidad o muerte prematura.</p>	<p>La evidencia disponible es insuficiente para esclarecer en qué medida el cribado es realmente efectivo para reducir la aparición de efectos adversos graves o la mortalidad de los neonatos. El único estudio localizado que compara poblaciones cribadas y no cribadas es antiguo y de carácter retrospectivo. Este estudio británico, realizado entre 1988-1990, estima que la galactosemia podría ser responsable de 2 muertes en las áreas en las que no se realiza cribado (4,3%) y de 2 muertes en las áreas donde está implantado el cribado (1,4,2%), aunque en este último caso no se puede conocer si los niños fueron cribados. Este estudio pone de manifiesto que la incidencia de casos graves es similar en las regiones que tienen programas de cribado (República de Irlanda, Escocia) que en las que no cuentan con los mismos (Inglaterra, Gales, Norte de Irlanda) (28% versus 20%). No se han localizado estudios sobre mortalidad en poblaciones no cribadas salvo por una encuesta realizada en la República Federal Alemana entre 1955-1989 (n=134), que hace referencia a una mortalidad del 20%. En cuanto a los estudios de cribado, todos son de carácter descriptivo y refieren gran variabilidad en cuanto a la presentación de sintomatología grave al diagnóstico y mortalidad de los casos (0%-100%). En Suecia se hace referencia a que solo han sobrevivido 4 pacientes con galactosemia antes de la puesta en marcha del cribado en 1967 y que únicamente 1 ha muerto después de 1967 (Ohlsson). En este país el diagnóstico se realiza durante la primera semana de vida.</p>	±	5
	<p>14. Población diana bien definida: Debe existir una población diana bien definida en la que se puedan identificar e invitar a todos los individuos.</p>	<p>La población diana serían todos los neonatos del área de referencia, siendo habitual que el programa se ofrezca a todos los hospitales y maternidades públicas y privadas, para garantizar el acceso a todos los neonatos.</p>	√	NA
	<p>15. Coste equilibrado: Debe existir una evaluación económica completa que permita conocer el impacto económico de todo el programa de cribado, con una metodología adecuada a cada caso concreto.</p>	<p>No existen evaluaciones económicas completas que permitan conocer si el programa de cribado de galactosemia es coste-efectivo. Un análisis coste-beneficio realizado en Brasil (Camelo) estima que la implantación de un programa nacional revertiría en unos beneficios totales de \$ 481 696 para el país pero este estudio tiene una elevada probabilidad de sesgo. Los beneficios se basan en la reducción de los costes médicos iniciales (\$350 200), costes del tratamiento de seguimiento (\$ 16 031) y en el aumento de la productividad de los pacientes, estimando que todos los casos diagnosticados precozmente podrían ostentar un trabajo en edad adulta (\$115 465). La información existente apunta a que los pacientes con galactosemia clásica presentan importantes complicaciones a medio-largo plazo con independencia del tratamiento dietético precoz.</p>	x	NA

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel de la evidencia*
	<p>16. Programa completo aceptable: el programa debe ser aceptable desde punto de vista clínico, social y ético. Todo el programa debe promover la equidad en el acceso y garantizar que no exacerba desigualdades existentes. Además de asegurar que se respete la autonomía y confidencialidad.</p>	<p>El cribado neonatal de galactosemia se integraría dentro del programa de cribado neonatal. La captación de la población se realiza por invitación a toda la población diana, en la maternidad donde nace el/la niño/a y en atención primaria a aquellos casos en que no hayan sido captados en las maternidades.</p>	√	NA
	<p>17. Evaluación y calidad: Hay que asegurar que los resultados finales a medir son accesibles y están acordados de antemano. Sera requisito inexcusable contar con un sistema de información adecuado que permita su completa evaluación respecto al impacto en salud.</p>	<p>Debido a que no existe una estrategia estándar de cribado neonatal de galactosemia clásica se postula que de considerar la implantación de un programa de cribado nacional, sería necesario consensuar previamente el protocolo de cribado (estrategia de cribado, métodos analíticos de cribado y verificación y puntos de corte) teniendo en cuenta la evidencia científica disponible y la opinión de expertos.</p>	±	NA
	<p>18. Programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud: Debe existir una valoración explícita del impacto que el programa tendrá en el sistema de salud en que se va a integrar. Precisar una evaluación de la infraestructura y los recursos, tanto materiales como humanos, y de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa.</p>	<p>A día de hoy no existe una valoración explícita del impacto que el programa tendrá en el sistema nacional de salud. De considerar la implantación de un programa nacional de galactosemia se postula que sería necesario consensuar el protocolo de cribado y poner en marcha un programa piloto para evaluar la capacidad de las CC-AA, para absorber la carga de trabajo derivada del programa, que podría incrementarse sustancialmente a causa de la elevada tasa de FP. En cuanto a la galactosemia, es imprescindible asegurarse que no se produzca un retraso en el diagnóstico precoz, antes de que el recién nacido debute con la clínica, para que se obtenga el beneficio del cribado en cuanto a la reducción de la mortalidad y morbilidad temprana. En España, el programa de cribado de galactosemia está implantado actualmente en 3 CAAA, y estos programas, que utilizan en todos los casos la espectrometría de tándem masas como prueba diagnóstica, documentan disponer tanto de los recursos de la estructura sanitaria como de otros específicos creados para su desarrollo.</p>	x	NA

*Nivel de evidencia del Oxford Centre for Evidence-based Medicine

NA: no aplicable.

6 Bibliografía

1. Strong K, Wald N, Miller A, Alwan A. Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen.* 2005;12(1):12-9.
2. Ministerio de Sanidad y Política Social. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública [Monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010 [citado 01 dic 2014]. Disponible en: http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf.
3. Boutron A, Marabotti A, Facchiano A, Cheillan D, Zater M, Oliveira C, et al. Mutation spectrum in the French cohort of galactosemic patients and structural simulation of 27 novel missense variations. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):438-47.
4. Milankovics I, Schuler A, Kamory E, Csokay B, Fodor F, Somogyi C, et al. Molecular and clinical analysis of patients with classic and Duarte galactosemia in western Hungary. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(3-4):95-102.
5. Zekanowski C, Radomyska B, Bal J. Molecular characterization of Polish patients with classical galactosaemia. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22:679-82.
6. Murphy M, McHugh B, Tighe O, Mayne P, O'Neill C, Naughten E, et al. Genetic basis of transferase-deficient galactosaemia in Ireland and the population history of the Irish Travellers. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(5):549-54.
7. Item C, Hagerty BP, Muhl A, Greber-Platzer S, Stockler-Ipsiroglu S, Strobl W. Mutations at the galactose-1-p-uridyltransferase gene in infants with a positive galactosemia newborn screening test. *Pediatr Res.* 2002;51(4):511-6.
8. Suzuki M, West C, Beutler E. Large-scale molecular screening for galactosemia alleles in a pan-ethnic population. *Hum Genet.* 2001;109(2):210-5.

9. Ounap K, Joost K, Temberg T, Krabbi K, Tonisson N. Classical galactosemia in Estonia: selective neonatal screening, incidence, and genotype/phenotype data of diagnosed patients. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:175-6.
10. Gort L, Boleda MD, Tyfield L, Vilarinho L, Rivera I, Cardoso ML, et al. Mutational spectrum of classical galactosaemia in Spain and Portugal. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(6):739-42.
11. Tyfield L, Reichardt J, Fridovich-Keil J, Croke DT, Elsas 2nd LJ, Wolfgang S, et al. Classical galactosemia and mutations at the galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) gene. *Hum Mutat.* 1999;13:417-30.
12. Robertson A, Singh RH, Guerrero NV, Hundley M, Elsas LJ. Outcomes analysis of verbal dyspraxia in classic galactosemia. *Genet Med.* 2000;2(2):142-8.
13. Ridel KR, Leslie ND, Gilbert DL. An updated review of the long-term neurological effects of galactosemia. *Pediatr Neurol.* 2005;33(3):153-61.
14. Berry GT. Galactosemia: when is it a newborn screening emergency? *Mol Genet Metab.* 2012;106(1):7-11.
15. Honeyman MM, Green A, Holton JB, Leonard JV. Galactosaemia: results of the British Paediatric Surveillance Unit Study, 1988-90. *Arch Dis Child.* 1993;69(3):339-41.
16. Shah V, Friedman S, Moore AM, Platt BA, Feigenbaum AS. Selective screening for neonatal galactosemia: an alternative approach. *Acta Paediatr.* 2001;90(8):948-9.
17. Karadag N, Zenciroglu A, Eminoglu FT, Dilli D, Karagol BS, Kundak A, et al. Literature review and outcome of classic galactosemia diagnosed in the neonatal period. *Clin Lab.* 2013;59(9-10):1139-46.
18. Schweitzer S, Shin Y, Jakobs C, Brodehl J. Long term outcome in 134 patients with galactosaemia. *Eur J Pediatr.* 1993;152:36-43.
19. Coss KP, Doran PP, Owweye C, Codd MB, Hamid N, Mayne PD, et al. Classical Galactosaemia in Ireland: incidence, complications and outcomes of treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(1):21-7.

20. Rubio-Agusti I, Carecchio M, Bhatia KP, Kojovic M, Parees I, Chandrashekar HS, et al. Movement disorders in adult patients with classical galactosemia. *Mov Disord*. 2013;28(6):804-10.
21. Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM, Green RC, Greenstein P, Gubbels CS, et al. The adult galactosemic phenotype. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(2):279-86.
22. Hoffmann B, Wendel U, Schweitzer-Krantz S. Cross-sectional analysis of speech and cognitive performance in 32 patients with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(2):421-7.
23. Badawi N, Cahalane SF, McDonald M, Mulhair P, Begi B, O'Donohue A, et al. Galactosaemia--a controversial disorder. Screening & outcome. Ireland 1972-1992. *Ir Med J*. 1996;89(1):16-7.
24. Kaufman FR, McBride-Chang C, Manis FR, Wolff JA, Nelson MD. Cognitive functioning, neurologic status and brain imaging in classical galactosemia. *Eur J Pediatr*. 1995;154(7 Suppl 2):S2-5.
25. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis*. 1990;13(6):802-18.
26. Schweitzer S, Shin Y, Jakobs C, Brodehl J. Long-term outcome in 134 patients with galactosaemia. *Eur J Pediatr*. 1993;152(1):36-43.
27. Doyle CM, Channon S, Orłowska D, Lee PJ. The neuropsychological profile of galactosaemia. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):603-9.
28. Potter NL, Nievergelt Y, Shriberg LD. Motor and speech disorders in classic galactosemia. *JIMD reports*. 2013;11:31-41.
29. Hughes J, Ryan S, Lambert D, Geoghegan O, Clark A, Rogers Y, et al. Outcomes of siblings with classical galactosemia. *J Pediatr*. 2009;154(5):721-6.
30. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(4):516-25.
31. Berry GT, Elsas LJ. Introduction to the Maastricht workshop: lessons from the past and new directions in galactosemia. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(2):249-55.

32. Nelson CD, Waggoner DD, Donnell GN, Tuerck JM, Buist NR. Verbal dyspraxia in treated galactosemia. *Pediatrics*. 1991;88(2):346-50.
33. Shriberg LD, Potter NL, Strand EA. Prevalence and phenotype of childhood apraxia of speech in youth with galactosemia. *J Speech Lang Hear Res*. 2011;54(2):487-519.
34. Beigi B, O'Keefe M, Bowell R, Naughten E, Badawi N, Lanigan B. Ophthalmic findings in classical galactosaemia--prospective study. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(3):162-4.
35. Widger J, O'Toole J, Geoghegan O, O'Keefe M, Manning R. Diet and visually significant cataracts in galactosaemia: is regular follow up necessary? *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(2):129-32.
36. Gubbels CS, Land JA, Evers JL, Bierau J, Menheere PP, Robben SG, et al. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: role of FSH dysfunction and timing of the lesion. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(1):29-34.
37. Panis B, Gerver WJ, Rubio-Gozalbo ME. Growth in treated classical galactosemia patients. *Eur. J. Pediatr*. 2007;166(5):443-6.
38. Panis B, Forget PP, van Kroonenburgh MJ, Vermeer C, Menheere PP, Nieman FH, et al. Bone metabolism in galactosemia. *Bone*. 2004;35(4):982-7.
39. Gubbels CS, Welt CK, Dumoulin JC, Robben SG, Gordon CM, Dunselman GA, et al. The male reproductive system in classic galactosemia: cryptorchidism and low semen volume. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):779-86.
40. Bosch AM, Grootenhuis MA, Bakker HD, Heijmans HS, Wijburg FA, Last BF. Living with classical galactosemia: health-related quality of life consequences. *Pediatrics*. 2004;113(5):e423-8.
41. Walter JH, Collins JE, Leonard JV. Recommendations for the management of galactosaemia. UK Galactosaemia Steering Group. *Arch. Dis. Child*. 1999;80(1):93-6.
42. Van Calcar SC, Bernstein LE, Rohr FJ, Scaman CH, Yannicelli S, Berry GT. A re-evaluation of life-long severe galactose restriction for the nutrition management of classic galactosemia. *Mol Genet Metab*. 2014;112(3):191-7.

43. Jumbo-Lucioni PP, Garber K, Kiel J, Baric I, Berry GT, Bosch A, et al. Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention, and outcomes. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(6):1037-49.
44. Bosch AM, Bakker HD, Wenniger-Prick LJ, Wanders RJ, Wijburg FA. High tolerance for oral galactose in classical galactosaemia: dietary implications. *Arch Dis Child.* 2004;89(11):1034-6.
45. Ficiocioglu C, Thomas N, Yager C, Gallagher PR, Hussa C, Mattie A, et al. Duarte (DG) galactosemia: a pilot study of biochemical and neurodevelopmental assessment in children detected by newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2008;95(4):206-12.
46. Powell KK, Van Naarden Braun K, Singh RH, Shapira SK, Olney RS, Yeargin-Allsopp M. Long-term speech and language developmental issues among children with Duarte galactosemia. *Genet Med.* 2009;11(12):874-9.
47. Guthrie R, Susi A. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics.* 1963;32:338-43.
48. Paigen K, Pacholec F, Levy HL. A new method of screening for inherited disorders of galactose metabolism. *J Lab Clin Med.* 1982;99(6):895-907.
49. Greenberg CR, Dilling LA, Thompson R, Ford JD, Seargeant LE, Haworth JC. Newborn screening for galactosemia: a new method used in Manitoba. *Pediatrics.* 1989;84(2):331-5.
50. Fujimura Y, Kawamura M, Naruse H. A new method of blood galactose estimation for mass screening of galactosemia. *Tohoku J Exp Med.* 1981;133(4):371-8.
51. Hochella NJ, Hill JB. Fluorometric screening procedure for galactosemia utilizing the autoanalyzer. *Clin Chem.* 1969;15(10):949-60.
52. Yamaguchi A, Fukushi M, Mizushima Y, Shimizu Y, Takasugi N, Arashima S, et al. Microassay for screening newborns for galactosemia with use of a fluorometric microplate reader. *Clin Chem.* 1989;35(9):1962-4.
53. Ohlsson A, Guthenberg C, von Dobeln U. Galactosemia screening with low false-positive recall rate: the Swedish experience. *JIMD Rep.* 2012;2:113-7.

54. Freer DE, Ficioglu C, Finegold D. Newborn screening for galactosemia: a review of 5 years of data and audit of a revised reporting approach. *Clin Chem.* 2010;56(3):437-44.
55. Hoffman GL, Laessig RH, Hassemer DJ, Makowski ER. Dual-channel continuous-flow system for determination of phenylalanine and galactose: application to newborn screening. *Clin Chem.* 1984;30(2):287-90.
56. Fingerhut R, Torresani T. Evaluation of the genetic screening processor (GSP (TM)) for newborn screening. *Analytical Methods.* 2013;5(18):4769-76.
57. Beutler E, Baluda MC. A simple spot screening test for galactosemia. *The Journal of laboratory and clinical medicine.* 1966;68(1):137-41.
58. Fujimoto A, Okano Y, Miyagi T, Isshiki G, Oura T. Quantitative Beutler test for newborn mass screening of galactosemia using a fluorometric microplate reader. *Clin Chem.* 2000;46(6 Pt 1):806-10.
59. Bennett MJ. Galactosemia diagnosis gets an upgrade. *Clin Chem.* 2010;56(5):690-2.
60. Jensen UG, Brandt NJ, Christensen E, Skovby F, Norgaard-Pedersen B, Simonsen H. Neonatal screening for galactosemia by quantitative analysis of hexose monophosphates using tandem mass spectrometry: a retrospective study. *Clin Chem.* 2001;47(8):1364-72.
61. Li Y, Ptolemy AS, Harmonay L, Kellogg M, Berry GT. Ultra fast and sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometry based assay for galactose-1-phosphate uridylyltransferase and galactokinase deficiencies. *Mol Genet Metab.* 2011;102(1):33-40.
62. Ko DH, Jun SH, Park HD, Song SH, Park KU, Kim JQ, et al. Multiplex enzyme assay for galactosemia using ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2010;56(5):764-71.
63. Dobrowolski SF, Banas RA, Suzow JG, Berkley M, Naylor EW. Analysis of common mutations in the galactose-1-phosphate uridyl transferase gene: new assays to increase the sensitivity and specificity of newborn screening for galactosemia. *J Mol Diagn.* 2003;5(1):42-7.

64. Morell-Garcia D, Bauca JM, Barcelo A, Perez-Esteban G, Vila M. Usefulness of Benedict's test for the screening of galactosemia. *Clin. Biochem.* 2014;47(9):857-9.
65. Burgard P, Cornel M, Di Filippo F, Haege G, Hoffman GF, Lindner M, et al. Short executive summary of the report on the practices of newborn screening for rare diseases implemented in Member States of the European Union, candidate, potential candidate and EFTA countries. EU Tender "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union" 2012 [citado 01 dic 2014]. Disponible en: http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Report_NBS_Current_Practices_20120108_FINAL.pdf.
66. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(4):430-8.
67. Nennstiel-Ratzel U, Luders A, Blankenstein O, Ceglarek U, Ensenauer R, Fusch C, et al. National Screening Report Germany 2011. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e. V. DGNS-Report. Oberschleißheim: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit; 2011.
68. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):281-93.
69. Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):470-5.
70. Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab K, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases - Report of 10 years from South-West Germany *. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2011;6(1):44.
71. Torres-Sepúlveda MDR, Martínez-de Villarreal LE, Esmer C, González-Alanis R, Ruiz-Herrera C, Sánchez-Pena A, et al. Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: Dos años de experiencia en Nuevo León, México. *Salud Publica de México.* 2008;50(3):200-6

72. Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004;125C(1):35-41.
73. Schulpis K, Papakonstantinou ED, Michelakakis H, Podskarbi T, Patsouras A, Shin Y. Screening for galactosaemia in Greece. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1997;11(4):436-40.
74. Rinaldo P, Zafari S, Tortorelli S, Matern D. Making the case for objective performance metrics in newborn screening by tandem mass spectrometry. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2006;12(4):255-61.
75. Hughes J, Ryan S, Lambert D, Geoghegan O, Clark A, Rogers Y, et al. Outcomes of siblings with classical galactosemia. *J Pediatr*. 2009;154(5):721-6.
76. Camelo JS, Jr., Fernandes MI, Maciel LM, Scrideli CA, Santos JL, Camargo AS, Jr., et al. Galactosaemia in a Brazilian population: high incidence and cost-benefit analysis. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32 Suppl 1:S141-9.
77. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Madrid: Ministerio de trabajo y política social; 2010.
78. OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence" 2011 [citado 01 dic 2014]. Disponible en: <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>.

Anexos

Anexo I. Criterios del “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” elaborado por la Ponencia de Cribado Poblacional con representación de todas las CC.AA. y ciudades autónomas (77)

Enfermedad	<ol style="list-style-type: none">1. Problema importante de salud: la enfermedad objeto de cribado debe ser un importante problema de salud pública en cuanto a carga de enfermedad, considerando la mortalidad, morbilidad, discapacidad y el coste social.<ul style="list-style-type: none">– ¿Es la enfermedad a cribar un importante problema de salud? ¿Cuáles son la carga de enfermedad, la incidencia, prevalencia, mortalidad y la discapacidad asociada?2. Enfermedad bien definida y con historia natural conocida: la enfermedad debe estar bien definida, con criterios diagnósticos claros, y ser explícita la frontera de lo que se clasifica como enfermedad de lo que no lo es, con un criterio diagnóstico dicotómico.<ul style="list-style-type: none">– ¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos? ¿Son los criterios independientes de la prueba de cribado? ¿Permiten una clasificación dicotómica de enfermedad/ausencia de enfermedad? ¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad? ¿Se conoce la probabilidad de los diferentes tipos de expresión clínica o fenotípica de la enfermedad?3. Periodo de latencia detectable: debe existir un periodo de latencia detectable, con una duración suficiente como para que sea factible la realización del proceso de cribado completo. Este periodo de latencia debe cumplirse en la mayoría de los casos de la enfermedad (> 80%).<ul style="list-style-type: none">– ¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención? ¿Existe un marcador o factor de riesgo detectable en el periodo de latencia? ¿La relación entre el marcador de riesgo y la enfermedad es directa y causal?4. Intervenciones de prevención primaria coste-efectivas implantadas: los costes y beneficios del cribado, y las actividades de intervención derivadas, siempre se deben evaluar respecto a otras estrategias alternativas de control de la enfermedad.<ul style="list-style-type: none">– ¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado? ¿Las medidas de prevención primaria, que son coste-efectivas ¿están implantadas y evaluadas?
-------------------	--

<p>Prueba de cribado</p>	<p>5. Prueba simple y segura: la prueba con la que se inicia el proceso de cribado debe ser en principio sencilla de realizar e interpretar.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura? ¿Existen estudios de calidad sobre su seguridad? ¿Están contempladas las medidas para minimizar los riesgos dentro del plan de calidad del programa? <p>6. Prueba válida, fiable y eficiente: la prueba debe ser válida, es decir, debe medir realmente aquello que se quiere medir. La validez incluye los conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo. Es importante seleccionar métodos que ofrezcan la menor tasa de FP posible, sin sacrificar el valor predictivo positivo. La prueba debe ser reproducible y fiable, es decir, debe existir una alta concordancia en su interpretación por uno o varios profesionales sanitarios. La prueba debe ser eficiente y que minimice los costes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Es la prueba válida, fiable y eficiente? ¿Cuáles son su sensibilidad y especificidad, y su comportamiento en la población diana? ¿Existe una curva ROC que ayude a determinar el punto de corte con mejor rendimiento diagnóstico? ¿Cuáles son sus valores predictivos previstos en la población diana, dada la prevalencia? ¿El índice de concordancia kappa para la prueba es mayor de 0,6? <p>7. Prueba aceptable: la prueba debe ser aceptable para la población diana, teniendo en cuenta la diversidad social y cultural, y las peculiaridades de grupos desfavorecidos o de población discapacitada.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana (estudios piloto)? <p>8. Criterios para la selección de mutaciones a incluir: si la prueba de cribado tiene como objetivo detectar mutaciones genéticas, los criterios que se han usado para seleccionar las mutaciones concretas que se van a incluir en las pruebas de cribado de entre todas las posibles, deben ser explícitos y claros.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Son los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar explícitos? <p>9. Evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento: debe existir un acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico a seguir en las personas con resultado positivo en la prueba de cribado y el tratamiento de las personas con diagnóstico definitivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente?
<p>Tratamiento</p>	<p>10. Existencia de un tratamiento más efectivo en fase presintomática: Debe existir evidencia científica de suficiente calidad que demuestre que la intervención terapéutica en una fase asintomática es más eficaz que la realizada en fase sintomática en cuanto a beneficio en la mortalidad prematura y/o en la calidad de vida.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o la calidad de vida, y que sea más efectivo si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática? <p>11. Atención sanitaria habitual optimizada: el acceso a las pruebas diagnósticas de confirmación y al tratamiento debe estar previsto y ser posible en un tiempo corto.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud? ¿Existe una valoración sobre sus posibilidades de optimización?

Programa de cribado

12. Evidencia de eficacia: la eficacia en la reducción del riesgo de mortalidad o morbilidad debe estar claramente demostrada, basado en estudios científicos de calidad.
- ¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad? ¿Existe una evaluación por un organismo o agencia independiente experto en evaluación de tecnologías sanitarias?
13. Beneficio que supere los potenciales riesgos: antes de introducir un programa de cribado es necesario evaluar el impacto previsto en términos de prevención de discapacidad o muerte prematura.
- ¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos? ¿Están cuantificados los potenciales beneficios en cuanto a reducción relativa y absoluta del riesgo de muerte o discapacidad? Si es posible, ¿está cuantificado el impacto en cuanto a carga de enfermedad poblacional? ¿Hay una valoración de los potenciales riesgos, preferiblemente mediante técnicas cuantitativas? ¿Cuál es el número necesario de personas a cribar para evitar una muerte o ganar un año de vida? ¿Cuál es el porcentaje de FP respecto a los verdaderos positivos?
14. Población diana bien definida: debe existir una población diana bien definida en la que se puedan identificar e invitar a todos los individuos.
- ¿Cuál es la población diana definida? ¿Hay evidencias de que es el grupo en el que se espera la mejor relación beneficio/riesgo? ¿Existen sistemas de información fiables previstos para identificar e invitar a todas las personas?
15. Coste equilibrado: debe existir una evaluación económica completa que permita conocer el impacto económico de todo el programa de cribado, con una metodología adecuada a cada caso concreto.
- ¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada? ¿Es el cribado una intervención coste-efectiva en el contexto del sistema sanitario y de otras intervenciones de control de la enfermedad? ¿El coste total del programa está cuantificado y es equilibrado respecto al gasto sanitario total? ¿Hay otras intervenciones de salud pública más coste-efectivas que no se hayan implantado y que tengan similar o mejor factibilidad?
16. Programa completo aceptable: el programa debe ser aceptable desde punto de vista clínico, social y ético. Todo el programa debe promover la equidad en el acceso y garantizar que no exacerba desigualdades existentes. Además de asegurar que se respeta la autonomía y confidencialidad.
- ¿El programa completo .es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético? ¿Existe una valoración de los aspectos e implicaciones éticas?
17. Evaluación y calidad: hay que asegurar que los resultados finales a medir son accesibles y están acordados de antemano. Sera requisito inexcusable contar con un sistema de información adecuado que permita su completa evaluación respecto al impacto en salud.
- ¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles? ¿Existe un sistema de información adecuado que permita su completa evaluación?
18. Programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud: debe existir una valoración explícita del impacto que el programa tendrá en el sistema de salud en que se va a integrar. Precisar una evaluación de la infraestructura y los recursos, tanto materiales como humanos, y de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa.
- ¿Es el programa factible dentro del SNS? ¿Existe un estudio del impacto de la integración del programa en el Sistema Nacional de Salud? ¿En este estudio, .están evaluadas las infraestructuras y recursos materiales y humanos necesarios? ¿Están contemplados los recursos actualmente dedicados al manejo y control de la enfermedad?, ¿se ha valorado la existencia de retrasos diagnósticos o terapéuticos que puedan afectar al pronóstico en el manejo de este problema de salud? ¿Están consideradas tanto las inversiones iniciales como los costes globales en un horizonte temporal, a medio y largo plazo?.

Fuente: Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009 (3).

Anexo II. Búsqueda bibliográfica

Protocolo de búsqueda

Informes de evaluación de las agencias de tecnologías sanitarias

- INAHTA <http://www.inahta.org>
- HTA <http://www.nhscred.york.ac.uk>
- ECRI <https://www.ecri.org>

Bases de datos de resúmenes de revisiones sobre efectividad y proyectos en curso

- DARE <http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>
- NEED <http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>
- EUNETHA <http://eunetha.dimdi.de/PopDB/>
- EVIDENT
- REPORTER <http://projectreporter.nih.gov/reporter.cfm>
- PROSPERO <http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>

Revisiones sistemáticas

- BASE DE DATOS COCHRANE <http://www.update-software.com>

Bases de datos

- MEDLINE ON LINE <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- EMBASE ON LINE <http://194.224.36.209:8590>
- IBECS Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud <http://bvs.isciii.es/E/bases.html>
- BASES DATOS ISI : <http://access.isiproducts.com/FECYT>
- IME Índice Médico Español <http://bdoc.csic.es:8080/IME/BASIS/ime/web/docu/SF>
- BIOMED CENTRAL : <http://www.biomedcentral.com>

Ensayos Clínicos

- Instituto Nacional de Salud de U.S. <http://clinicaltrials.gov>
- National research register <http://www.dh.gov.uk/>
- CENTRAL Base de datos Cochrane <http://www.update-software.com>
- Registro Español de Estudios Clínicos <https://reec.aemps.es/reec/>
- Controlled_Trials <http://www.controlled-trials.com/>

Literatura Gris

- Teseo (Base de datos tesis doctorales) <https://www.educacion.es/teseo/>

Páginas gubernamentales

- Ministerio de Sanidad y Consumo de España <http://www.msc.es>
- Health Canada <http://www.hc-sc.gc.ca>
- US National Institute of Health <http://www.nih.gov>
- US Center for Diseases Control <http://www.cdc.gov>
- WHO (World Health Organization) <http://www.who.int>
- UK Department of Health <http://www.nhs.uk>

Sociedades científicas temáticas

-

Búsqueda avanzada en motores de búsquedas

- GOOGLE <http://google.com>

Estrategia de BUSQUEDA y documentos identificados sobre la enfermedad en las diferentes bases de datos

Pubmed 19_03_2014

#5	Search #3 AND #4	187
#4	Search epidemiol* OR morbidit* OR mortalit* OR "survival" [TW] OR "susceptibility" [TW] OR "progression" [TW] OR incidenc* OR prognos* OR prevalenc* OR "natural history"[TW] OR outcome* OR "therapy" [TW] OR "Therapies" [TW] OR "therapeutic" [TW] OR "therapeutics" [TW] OR treatment*	
#3	Search #1 AND #2	
#2	Search Classic*	
#1	Search "Galactosemia"[TW] OR "Galactosaemias"[TW] OR "Galactosaemia"[TW] OR "Galactosaemias"[TW] OR "GALT"[TW]	

Embase 20_03_2014

1. (Galactosemia or Galactosemias or Galactosaemia or Galactosaemias or GALT). ti, sh, hw, ab, kw, ec, tw, fs.	
2. "Classic". ti, sh, hw, ab, kw, ec, tw, fs.	
3. 1 and 2	
4. (epidemiol* or morbidity* or mortality* or survival or susceptibility or progression or "natural history" or incidence or prognosis or prevalence or outcome* or therapy or therapies or therapeutic or therapeutics or treatment*). ti, sh, hw, ab, kw, ec, tw, fs.	Final del formulario
5. 3 and 4	222

Web of science 21_03_2014

1. TS=(Galactosemia or Galactosemias or Galactosaemia or Galactosaemias or GALT)	
2. TS=Classic*	
3. 1 and 2	
4. TS=(epidemiol* or morbidity* or mortality* or survival or susceptibility or progression or "natural history" or incidence or prevalence or prognosis* or outcome* or therapy or therapies or therapeutic or therapeutics or treatment*)	Final del formulario
5. 3 and 4 Not letter, proceedings, editorial	133

Biomed central 21_03_2014

1. Galactosemia or Galactosemias or Galactosaemia or Galactosaemias or GALT	
2. Classic*	
3. 1 and 2	
4. epidemiol* or morbidity* or mortality* or survival or susceptibility or progression or "natural history" or incidence or prevalence or outcome* or therapy or therapies or therapeutic or therapeutics or treatment*	14

IBECS

Galactosemia or Galactosaemias

Estrategia de BUSQUEDA y documentos identificados sobre la prueba de cribado en las diferentes bases de datos

HTA 04_02_2014

1 (galactos*)
2 (neonatal OR newborn OR infant) AND (screening)
3 #1 AND #2

Cochrane 04/02/2014

Neonatal Screening:ti,ab,kw	314
Mass Screening or "Genetic Screening" or "Genetic Techniques" or "Screens" or "Screening" or "Screened":ti,ab,kw	17371
(earl* and (diagnosi* or detec*)) or (earl* and (diagnosti* or detec*)):ti,ab,kw	7718
newborn* or infant* or neonat* or child* or "Binh":ti,ab,kw	90275
#2 and#4	2704
#3 and#4	1374
#1 or#5 or#6	3892
galactos*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	333
CALT:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#8 OR #9	339
#9 and #10	51
#7 AND #10	7

Pubmed. 04_02_2014

#15	NOT #14	447
#14	(Letter* [ALL] OR Congress* [ALL] OR Meeting* [ALL] OR Editor Conference* [ALL])	
#13	#7 AND #12	
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	
#11	"Galactosemic" [TW] OR "Galactosaemic"[TW]	
#10	"Galactosemia" [TW] OR "Galactosaemia" [TW] OR "Galactose OR "Galactosaemias" [TW]	
#9	GALT" [TW]	
#8	"Galactose-1-phosphate" [TW] OR "Galactose 1 phosphate" [TW]	
#7	#1 OR #5 OR #6	
#6	#3 AND #4	
#5	#2 AND #4	
#4	newborn* [TW] OR infam* [TW] OR neonat* [TW] OR child* [T "Birth" [TW]	
#3	(earl* AND (diagnosi* OR detec*)) OR (earl* AND (diagnosti* OR detec*))	
#2	"Mass Screening" [TW] OR "Genetic Screening" [TW] OR "Ger Techniques" [TW] OR "Screen" [TW] OR "Screens" [TW] OR 'S (TW) OR "Screened" [TW]	
#1	"Neo natal Screening" [TW]	

Embase 5/02/2014

1. "Neonatal Screening".ti,sh,ab,kw,tw.	
2. ("Mass Screening" or "Genetic Screening" or "Genetic Techniq" "Screen" or "Screens" or "Sreening" or "Screened").ti,sh.ab,kw,tv	
3. (earl* and (diagnosi* or detec*)) or (earl* and (diagnosti* or detec*)).ti,sh,ab,kw,tw	
4. (newborn* or infant* or neonat* or child* or "Birth").ti,sh,ab,kw,tw.	
5. 2 and 4	
6. 3 and 4	
7. 1 or 5 or 6	
8. ("Galactose-1-phosphate" or "Calactose 1 phosphate").ti,sh,ali,kw,tw.	
9. "GALT".ti,sh,ab,kw,tw.	
10. ("Galactosemia" or "Galactosaernia" or "Galactosemias" or "Galactosaemias").ti,sh,ab,kw,tw.	
11. ("Galactosemic" or "Galactosaemic").ti,sh,ab,kw,tw.	
12. 8 or 9 or 10 or 11	
13. 7 and 12	
14. (Letter* or Congress* or Meeting* or Editorial* or Conference*).ti,cf,sh,ab,pt,kw,tw.	
15. 13 NOT 14	577

Isi Web of Science 05/02/2014

#14	190	Refine #13 Anide AND Review
#13	220	#12 AND #7
#12		#11 OR #10 OR #9 OR #8
#11		TS = ("Galactosemic" or "Galactosaemic")
#10		TS = ("Galactosemia" or "Galactosaemia" or "Galactosemias" or "Galactosaemias")
#9		TS="GALT"
#8		TS=("Galactose-1-phosphate" or "Galactose 1
#7		#6 OR #5 OR#1
#6		#4 AND #3
#5		#4 AND #2
#4		TS=(newborn* OR infant* OR neonat* OR child* "Birth")
#3		TS=((earl* AND (diagnosi* OR detec*)) OR (earl* (diagnosti* OR detec**)))
#2		TS=("Mass Screening" OR "Genetic Screening" O Techniques" OR "Screen" OR "Screens" OR "Scre "Screened)
#1		TS="Neonatal Screening"

IME 06/02/2014

1	Campos básicos=cribado O Screen*	
2	Campos básicos=Galactos*	
3	1 AND 2	4

IBECS 06/02/2014

(Screen\$ OR Cribado) AND Galactos\$ 4

Biomed Central 06/02/2014

newborn or infant or child or birth or neonatal (Any word) in *Title+Abstract+Text*, and **screen*** (All words) in *Title+Abstract+Text*, and **Galactosemia or Galactosaemia or Galactosemias or Galactosaemias** (Any word) in *Title+Abstract+Text* 25

Clinical Trials 06/02/2014

Galactosemia OR Galactosaemia OR Galactosemias OR Galactosaemias 2

Anexo III. Niveles de evidencia del “Oxford Center for Evidence-Based Medicine” 2011. (78)

Pregunta	Nivel 1*	Nivel 2*	Nivel 3*	Nivel 4*	Nivel 5
¿Es una enfermedad frecuente?	Encuestas locales recientes de muestras aleatorias de pacientes (o censos)	Revisión sistemática de encuestas que permitan el ajuste al contexto local.†	Muestra local no aleatoria.†	Serie de casos†	n/a
¿El test diagnóstico o de monitorización es preciso (exacto)? (Diagnóstico)	Revisión sistemática de estudios transversales con prueba de referencia en toda la muestra y cegamiento.	Estudios individuales de carácter transversal con prueba de referencia en toda la muestra y cegamiento.	Estudios no consecutivos, o estudios sin que la prueba de referencia se aplique de forma consistente en toda la muestra. †	Estudios de casos y controles o la prueba de referencia es mala o no es independiente†. †	Razonamiento basado en “suposiciones”.
¿Qué ocurrirá si no se administra la terapia? (Pronóstico)	Revisiones sistemáticas de estudios de cohorte inception cohort studies).	Estudios de cohortes inception cohort studies).	Estudio de cohorte o brazo control de ensayos aleatorizados.†	Serie de casos o estudios de casos y controles, o estudio de cohortes de pronóstico de baja calidad.†	n/a
¿La intervención puede ayudar? (Beneficio del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos clínicos n de 1 (N=1)	Ensayo aleatorizado o estudios observacionales con efecto dramático.	Estudio de cohorte controlada no aleatorizada/ estudio de seguimiento. †	Serie de casos o estudios de casos y controles, o estudios históricos controlados.†	Razonamiento basado en “suposiciones”.
¿Cuáles son los efectos FRECUENTES? (Efectos adversos del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos aleatorizados, revisión sistemática de estudios de casos y controles anidados, ensayo n de 1 (n=1) con paciente que presenta la cuestión con objeto de investigación o estudios observacionales con un efecto dramático.	Ensayo aleatorizado individual o (excepcionalmente) estudio observacional con un efecto dramático.	Estudio de cohorte controlada no aleatorizada/ estudio de seguimiento (vigilancia post-comercialización) que aporta que hay suficiente información para descartar un efecto adverso frecuente. (Para efectos adversos que aparecen a largo plazo debe existir un seguimiento suficiente).	Serie de casos o estudios de casos y controles, o estudios históricos controlados.†	Razonamiento basado en “suposiciones”.
¿Cuales son los efectos adversos RAROS? (Efectos adversos del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos aleatorizados de o ensayos n de 1 (N=1)	Ensayo aleatorizado o (excepcionalmente) estudio observacional con efecto dramático.			
¿La prueba (detección precoz) es válida?	Revisión sistemática de ensayos aleatorios.	Ensayo aleatorizado	Estudio de cohorte controlada no aleatorizada/ estudio de seguimiento. †	Serie de casos o estudios de casos y controles, o estudios históricos controlados.†	Razonamiento basado en el “suposiciones”.

*El nivel de evidencia podría disminuir en función de la calidad del estudio, imprecisión, sin relación directa (el PICO del estudio o se corresponde con las preguntas PICO), inconsistencia entre los estudios, o porque el efecto absoluto es muy pequeño; el nivel podría aumentar si hay un efecto grande o muy grande.
 † De forma general, una revisión sistemática es mejor que un estudio individual.

Anexo IV. Tablas de evidencia

Estudios sobre características genóticas/fenotípicas

Autor, año	Boutron et al (3), 2012
Tipo de estudio	Transversal
Periodo de estudio	1954-2011
n	242 (201 familias)
Objetivo	Caracterizar el espectro de mutaciones GALT de la población francesa diagnosticada de galactosemia clásica y establecer una relación entre la estructura y las complicaciones a largo plazo para variantes heterocigóticas
Reclutamiento	Pacientes con galactosemia clásica sin actividad enzimática GALT registrados en 2 laboratorios franceses desde 1971
Características de la población	43 pacientes de origen no europeo
Seguimiento	-
Pruebas/Variables de resultado analizadas	Determinación de mutaciones a nivel del gen GALT (PCR) Determinación de complicaciones a largo plazo en 69 pacientes a través de la historia clínica
Frecuencia de las mutaciones	Detección de variantes alélicas en 207 familias diagnosticadas con galactosemia clásica (99%): p-Gln188Arg: 52,6% p.Ser135Leu: 7,1% p.Lys285Asn: 6,2% p.Leu195Pro: 5,7% Otras: 28% (44 mutaciones novedosas). Detección de variantes benignas: p. Thr2912Thr, p.His315His, p.Asn314P (¿?%)
Relación con complicaciones a largo plazo	Grado de asociación para variantes heterocigóticas: Acuerdo entre estructura y fenotipo: 47% Desacuerdo total entre estructura y fenotipo: 27% Sin asociación: 27%
Limitaciones	Genotipado en 76% de los pacientes registrados y evaluación del fenotipo en únicamente en el 25%. No se describen criterios de selección.

Autor, año	Milankovics et al (4), 2010
Tipo de estudio	Prospectivo/Retrospectivo
Periodo de estudio	-
n	44
Objetivo	Caracterizar el espectro de mutaciones GALT en Hungría y establecer una relación genotipo/fenotipo
Reclutamiento	Pacientes detectados a través del centro de cribado de Budapest
Características de la población	-
Pruebas/Variables de resultado analizadas	Determinación de mutaciones a nivel del gen GALT (PCR) Determinación de síntomas neonatales y complicaciones a largo plazo a través de la historia clínica
Frecuencia de las mutaciones	pQ188R: 45% Pk285N: 31,2% Novedosas: 2%
Relación con complicaciones a largo plazo	Los pacientes con mutaciones homocigóticas pQ188R o los heterocigotos que presentan alelos Pk285N, Px380R, PS297P, pM142K, pR204X, PQ169K y PR407P tienen una actividad enzimática deficiente y su presencia se asocia con síntomas graves. Las formas heterocigóticas Duarte presentan una actividad enzimática del 25% y o bien no presentan sintomatología o esta es leve. La correlación con otras variantes alélicas es compleja y parece depender también de factores medio-ambientales.
Limitaciones	Solo se evalúa la mitad de la población diagnosticada de galactosemia clásica y no se describen criterios de selección.

Autor, año	Gort et al (10), 2006
Tipo de estudio	Transversal
Periodo de estudio	-
n	92
Objetivo	Caracterizar el espectro de mutaciones GALT en España (E) y Portugal (P)
Reclutamiento	-
Características de la población	Pacientes ibéricos con actividad GALT ausente o reducida (<10%)
Pruebas/Variabes de resultado analizadas	Determinación de mutaciones a nivel del gen GALT (PCR)
Frecuencia de las mutaciones	pQ188R: 50% (E); 57% (P) Pk285N: 9,8% (E); 0% (P) PL195P: 15,7% (E); 0% (P) Otras: 24%
Relación con complicaciones a largo plazo	-
Limitaciones	No se proporciona información sobre el reclutamiento o selección de pacientes

Autor, año	Item et al (7), 2002
Tipo de estudio	Transversal
Periodo de estudio	5 meses
n	110
Objetivo	Estimar la frecuencia de galactosemia clásica y distribución alélica en Austria
Reclutamiento	Todos los neonatos cribados en el laboratorio nacional de cribado durante 5 meses
Características de la población	Neonatos que presentan niveles de galactosa total > 12 mg/dL
Pruebas/Variabes de resultado analizadas	Determinación de mutaciones a nivel del gen GALT (PCR-RFLP)
Frecuencia de las mutaciones	Pacientes con mutaciones conocidas: 21 (19%) Distribución de mutaciones: pQ188R: 42,8% K285N: 19% L195P: Duarte/G: 0,7%
Relación con complicaciones a largo plazo	-
Limitaciones	-

Autor, año	Suzuki et al (8), 2001
Tipo de estudio	Transversal
Periodo de estudio	-
n	4796
Objetivo	Establecer la prevalencia de las mutaciones más frecuentes en varios grupos étnicos
Reclutamiento	-
Características de la población	Población pan-étnica
Pruebas/VARIABLES de resultado analizadas	Determinación de las 5 mutaciones más frecuentes: S135L, Q188R, K285N, N314D, L218L mediante hibridación de oligonucleótidos alelo específica-
Frecuencia de las mutaciones	Pq188R: 0,9% (Norte de Europa); 0,28% (Oeste de Europa); 0,098% (Este de Europa); 0,28% (Sur de Europa) K285N: : 0% (Norte de Europa); 0,09% (Oeste de Europa); 0% (Este de Europa); 0,14% (Sur de Europa) Duarte (N314 sin L218Q): 7,9% (Norte de Europa); 6,1% (Oeste de Europa); 5,3% (Este de Europa); 2% (Sur de Europa)
Relación con complicaciones a largo plazo	-
Limitaciones	No se proporciona información sobre el reclutamiento de pacientes

Autor, año	Zekanowski et al (5), 1999
Tipo de estudio	Prospectivo
Periodo de estudio	-
n	
Objetivo	Caracterizar el espectro GALT en Polonia y establecer una relación genotipo/fenotipo
Reclutamiento	-
Características de la población	40 familias con galactosemia clásica determinada por ausencia de enzima GALT
Seguimiento	-
Pruebas/Variables de resultado analizadas	Mutaciones a nivel del gen GALT (PCR-RFLP) Determinación de coeficiente intelectual y problemas del lenguaje/habla empleando escalas previamente validadas (Brunet-Lezine, Terman-Merril, Weschler y WISC.E)
Frecuencia de las mutaciones	pQ188R: 51,2% Pk285N: 33,7% Otras: 15%
Relación con complicaciones a largo plazo	Todos los pacientes presentaron síntomas neonatales graves y aproximadamente la mitad de los pacientes homocigotos para las mutaciones pQ188R y mutaciones pQ188R/ Pk285N presentaron retraso mental. El 60% con mutaciones homocigóticas pK285N presentó retraso mental y problemas del lenguaje graves. El único caso con mutaciones ISV3/ISV3 presentó trastornos del habla. La asociación de pQ188R con pR204, R333W se asoció también a retraso mental mientras que la evolución de otros heterocigotos fue buena (p45L, pQ164X, pW167R, pIVS5)
Limitaciones	No se describe la selección de los casos genotipados

Autor, año	Murphy et al (6), 1999
Tipo de estudio	Transversal
Periodo de estudio	-
n	56 (39 determinaciones genotípicas)
Objetivo	Establecer la incidencia y caracterizar el espectro GALT en Irlanda
Reclutamiento	Pacientes diagnosticados de galactosemia clásica entre 1972-1996
Características de la población	GALT < 0,5 μMOL (exclusión galactosemia Duarte)
Pruebas/Variables de resultado analizadas	Mutaciones a nivel del gen GALT (PCR-RFLP)
Frecuencia de las mutaciones	Q188R/Q188R: 87,1% Q188R/R33G: 2,56% Q188R/F194L: 2,56% Q188r/? : 7,7%
Relación con complicaciones a largo plazo	-
Limitaciones	Se incluyen únicamente el 75% de los cribados

Estudios sobre carga de enfermedad (mortalidad, morbilidad, calidad de vida) y tratamiento

Autor, año	Karadag et al (17), 2013
Tipo de estudio	Retrospectivo/descriptivo
Periodo de estudio	Enero 2005-Enero 2011
n	22
Objetivo	Presentar los resultados de pacientes con galactosemia seguidos en la unidad de cuidados intensivos
Reclutamiento	Pacientes con galactosemia hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Dr. Sami Ulus (Turquía)
Características de la población	Edad media: 38 semanas (31-42) 18% H, 19% M
Seguimiento	1-6 años
Pruebas/Variabes de resultado analizadas	Revisión de la historia clínica, registros médicos e entrevista a padres Registro de datos de laboratorio
Toxicidad aguda	<p>Síntomas</p> <p>Hepatomegalia: 100% (n=22) Ictericia: 86% (n=19) Vómitos: 77% (n=17) Cataratas: 68% (n=15) Dificultades en la alimentación: 59% (n=13) Inflamación abdominal: 27% (n=6) Fiebre: 22% (n=5) Aumento deficiente de peso: 22% (n=5) Esplenomegalia: 18% (n=4) Diarrea: 13% (n=3) Colestasis: 9% (n=2) Fallo renal: 4% (n=1) Purpura fulminans: 4% (n=1) Síndrome hemafagocítico: 4% (n=1) Sepsis: 45% (n=10)</p> <p>Hallazgos de laboratorio:</p> <p>Test hepáticos anormales: 100% Actividad GALT reducida: 100% Hiperbilirubinemia indirecta: 63% (n=14) Hiperbilirubinemia directa: 36% (n=8) Hipoglucemia: 13% (n=3) Tests renales anormales: 4% (n1)</p>
Resultados a medio-largo plazo	<p>Resolución de las cataratas: 77% (13/17) Operación de cataratas: 18% (n=4) Dificultades de aprendizaje: 22% (n=5) Déficit del habla: 18% (n=4) Dispraxia verbal: 18% (n=4) Retraso en el desarrollo: 13% (n=3) Retraso psicomotor: 4% (n=1) Disminución de la densidad ósea: 0% Ataxia, disimetría: 0% Muertes: 0%</p>
Beneficios del tratamiento	<p>El desarrollo neuropsicológico y las dificultades de aprendizaje no difieren según la edad diagnóstico Los pacientes diagnosticados antes del día 17 no requirieron operación de cataratas (p=0,01)</p>
Limitaciones	<p>Posible sesgo de información al tratarse de una evaluación retrospectiva de datos obtenidos a través de la historia clínica, registros médicos o encuestas</p>

Autor, año	Coss et al (19), 2013
Tipo de estudio	Evaluación retrospectiva
Periodo de estudio	1972-2011
n	130
Objetivo	Determinar la incidencia en Irlanda y los resultados a largo plazo
Reclutamiento	Casos registrados en el laboratorio Nacional de Cribado Detectados mediante cribado (n=122)
Características de la población	Irlandeses No-nómadas (n=61); Irlandeses nómadas (n=63); Ingleses (n=1), irlandeses americanos (n=2), irlandeses-judíos (n=1), africanos (n=1), desconocida (n=1) Nómadas Edad mediana: 10 años (0,5-45); 60,3% H, 39,7% M No nómadas Edad mediana: 19 años (1-45) 53,7%H, 37,3% M
Variables de resultado analizadas	Edad, hermanos afectados, genotipo y etnia, cumplimiento dietético. Evaluación de coeficiente de inteligencia (escala Wechsler (WPPSI-III, WISC-IV, WAIS-IV), desórdenes del lenguaje y habla, ataxia, hipogonadismo hipergonadotrópico, cataratas y osteopenia u osteoporosis.
Toxicidad aguda	-
Resultados a medio-largo plazo	Desordenes del habla y lenguaje $\geq 2,5$ años: 49,5% (51,9% N; 47,6% No N) ns Ataxia $\geq 2,5$ años: 6% (3,7% N; 7,9% No N) ns Hipergonadismo hipergonadotrópico en ≥ 13 años: 91,2% (100% N, 87% N-N) Osteopenia and osteoporosis ≥ 10 años: 29,3% (14,7% N; 39,6% No N) (p=0,028) Cataratas: 7,7% (1,6%N; 13,4% No N) ns Coeficiente intelectual ≥ 6 años: -Extremadamente bajo (FSQI < 70): 30,6% - Bajo-limite (FSQI 70-90): 25,9% - Bajo-promedio (FSQI 80-90): 24,1% -Promedio (FSQI 90-109): 11,8% -Promedio-alto (FSQI 110-119): 7,1% -Atrofia cerebral y mielinización reducida en todos los pacientes con CI extremadamente bajo.
Beneficios del tratamiento	
Limitaciones	Registros incompletos para pacientes de mayor edad No se descarta una infraestimación de los síntomas, sobre todo en los más mayores.

Autor, año	Hoffmann et al (22), 2012
Tipo de estudio	Transversal, Comparativo
Periodo de estudio	-
n	41 Edad: 26,2±7,2
Objetivo	Evaluar los aspectos sociales y situación psicológica de los pacientes adultos con galactosemia clásica
Reclutamiento	Invitación a miembros del Grupo Alemán de Apoyo a Pacientes con Galactosemia
Características de la población	Pacientes adultos (18-34)
Pruebas/Variables de resultado analizadas	Información sociodemográfica y familiar Información sobre nivel educativo, formación, ocupación Preguntas específicas sobre afrontamiento de la enfermedad y evaluación de la calidad de vida (PLC) Comparación con una muestra de pacientes de la población general alemana (censo 2005) y pacientes con fenilcetonuria
Toxicidad aguda	
Resultados a largo plazo	Formación académica Sin titulación académica: 10,8% Estudios secundarios: 81,1% Entrada en universidad: 8,1% Sin formación: 29,7% En formación: 24,3% Formación profesional completada: 43,2% Desempleados: 24,2% Llevan bien la enfermedad (bien/muy bien): 78,1% No llevan bien la enfermedad (parcialmente bien/mal o muy mal): 21,8% Consideran la restricción dietética un carga (mucho/parcialmente): 41,5% Consideran su situación una carga con respecto a otros (mucho o parcialmente): 39% La galactosemia impide la relación con los demás (absolutamente/parcialmente): 39,1% Los pacientes con galactosemia puntuaron significativamente menos en "buen humor" que la población general o los pacientes con fenilcetonuria (p<0,005). Correlación entre la carga dietética y el mal humor.
Beneficios del tratamiento dietético	-
Limitaciones	Sesgo de selección al incluir únicamente pacientes voluntarios

PLC: Quality of Life Profile of the chronically ill"

Autor, año	Gubbels et al (39), 2013
Tipo de estudio	Casos y controles
Periodo de estudio	2009
n	26 casos y 46 controles
Objetivo	Estudiar el retraso en la pubertad y las variables reproductivas en hombres adultos con galactosemia
Reclutamiento	Casos: pacientes adultos con galactosemia reclutados del Hospital Infantil de Boston (n=17) y Maastricht (n=9) Controles: reclutados de un estudio sobre hombres sanos con funciones reproductivas normales.
Características de la población	Edad casos: 19-49 Todos los controles eran hombres con un volumen testicular ≥ 15 ml, con análisis de semen normal (criterios WHO) y valores normales de testosterona, estradiol, inhibin B, LH, FSH y TSH.
Pruebas/Variables de resultado analizadas	Entrevista semiestructurada a todos los pacientes (19 casa, 5 teléfono) Examen por 1 especialista. El desarrollo puberal se evaluó mediante el pelo púbico y longitud de pene. El volumen de los testículos se evaluó mediante un orquidómetro (Boston) o ultrasonidos (Holanda) Determinación de LH, FSH, concentraciones de testosterona y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Análisis de semen
Toxicidad aguda	
Resultados a medio-largo plazo	Criptorquidismo: 13,6% (3/22) Excluyendo los casos con criptorquidismo, no se encontraron diferencias significativas respecto al volumen testicular entre los casos y controles La densidad mineral ósea fue significativamente más baja en el grupo de galactosemia. Los niveles de testosterona fueron significativamente inferiores en el grupo de galactosemia pero en el rango normal, exceptuando 2 casos con niveles muy bajos Los niveles medios de inhibin B fueron más bajos en los sujetos con galactosemia (n=3 con niveles por debajo del límite). Las concentraciones medias de semen fueron más bajas en el grupo de galactosemia, aunque únicamente 3 pacientes presentaron valores por debajo del límite inferior. Un 58,3% (7/12) presentan un volumen de semen por debajo del rango de referencia, respecto a ninguno de los controles.
Beneficios del tratamiento	No se encontró relación entre el recuento de semen, el volumen de semen o el volumen testicular y la iniciación de la restricción dietética ($p \geq 0,05$)
Limitaciones	-

Autor, año	Potter et al (28), 2013
Tipo de estudio	Casos y controles (forma parte del mismo estudio publicado por Shirberg et al, Potter et al 2011 y Potter et al 2008)
Periodo de estudio	
n	32 casos de galactosemia con desórdenes neurológicos del habla 130 controles
Objetivo	Determinar si los niños con desórdenes del habla presentan diferencias respecto a la fuerza y coordinación. Establecer si existe una asociación entre la gravedad y la ingesta láctea
Reclutamiento	El reclutamiento de pacientes con trastorno del habla se realizó a través de anuncios por correo postal y electrónico a 2 grupos de apoyo a pacientes (Fundación de Galactosemia y Familias de Galactosemia de Minesota) y a través de dos clínicas de EU.
Características de la población	1º grupo: Pacientes con desórdenes del habla (historial de tratamiento), 4-16 años, residentes en EU, habla inglesa (único o primer idioma), sin pérdida auditiva significativa o desórdenes cráneo-faciales que puedan afectar al habla. 2º grupo: niños con nivel académico medio, sin historial de derivación a servicios de educación especial, habla inglesa, articulación en los rangos normales, sin pérdida auditiva o desórdenes cráneo-faciales.
Pruebas/Variables de resultado analizadas	Pacientes evaluados en el domicilio y encuesta a padres; niños sanos evaluados en el aula. Evaluación por terapeuta del habla y lenguaje y un especialista en kinesiología Clasificación de los desórdenes del habla atendiendo al protocolo de evaluación del habla y al Sistema de clasificación de desórdenes del habla de Madison. Los resultados se determinaron a través de la transcripción fonética de las respuestas al test de articulación-2 de Goldman and Fristoe y de la evaluación de 5 minutos de dialogo. La fuerza de la lengua y mano se valoró utilizando el instrumento de evaluación oral de Iowa (IOPI) La coordinación se evaluó a través de la batería de evaluación del movimiento para niños (MABC).
Toxicidad aguda	
Resultados a largo plazo	Los pacientes con galactosemia presentaban más errores de articulación que los controles ($p < 0,005$) Los pacientes con galactosemia presentaban menor fuerza de la lengua que los controles ($p < 0,005$) Las mujeres con galactosemia presentaban menor fuerza en las manos que los controles ($p < 0,005$) Los pacientes con galactosemia y desórdenes del habla presentan un riesgo 3,5 veces mayor de presentar desórdenes de coordinación respecto a la población general.
Beneficios del tratamiento dietético	El número de días con lactosa se asoció con peor articulación en hombres pero no mujeres ($p < 0,005$) No se encontró una asociación entre los días con lactosa y las medidas de fuerza.
Limitaciones	Sesgo de selección al incluir únicamente pacientes que contestan a anuncios.

Autor, año	Rubio-Agusti et al (20), 2013
Tipo de estudio	Transversal y retrospectivo
Periodo de estudio	2010-2012
n	47
Objetivo	Determinar la frecuencia y fenotipo de la función motora
Reclutamiento	Pacientes diagnosticados de galactosemia atendidos en la Unidad Metabólica Charles Dent (Reino Unido)
Características de la población	Edad mediana: 26 años (20-38) 18H, 29 M Edad mediana de diagnóstico: 14 días (7-17) Todos los pacientes con restricción de galactosa desde diagnóstico
Pruebas/Variables de resultado analizadas	-Entrevista y examen neurológico (temblor, destreza, problemas de coordinación, postura anormal, problemas de equilibrio, dificultades de la marcha) -Revisión de la historia clínica (resultados cognitivos (Escala Wechsler), pruebas de imagen cerebral) -Registro de datos de laboratorio (niveles de Gal-1-P recogidos en las últimas 5 mediciones)
Toxicidad aguda	-
Resultados a largo plazo	Disfunción motora: 66% (n=31); sintomáticos (28%) - Temblor: 49% - Distonía: 49% (n=23) - Temblor y distonía: 34% (n=16) - Movimientos en espejo: 30% (n=14) Signos de disfunción cerebelar: 13% (n=6) Signos piramidales: 9% (n=4) Movimientos oculares anormales: 9% (n=4) Síntomas registrados en historia clínica: Cataratas: 25% (n=12) Déficit cognitivo: 32% (n=15) (19% CI ≤80) Síntomas psiquiátricos: 23,4% (n=11) Problemas del habla: 36,2% (n=17) Epilepsia: 7% (n=3) Disfunción ovárica en mujeres: 90% (n=26) Escáner cerebral anormal en 3 pacientes (2 con distonía generalizada y signos cerebelares y piramidales) Empeoramiento progresivo de los síntomas en sintomáticos: 61% No se encuentran diferencias en los niveles de Gal-1-P entre los que presentan o no disfunción motora. Los niveles de Gal-1-P son más altos en los que presentan síntomas
Beneficios del tratamiento dietético	
Limitaciones	Los datos no motores están basados en registros retrospectivos

Autor, año	Waisbren et al (21), 2012
Tipo de estudio	Transversal
Periodo de estudio	
n	33
Objetivo	Establecer el fenotipo completo de pacientes adultos que presentan galactosemia y valorar si se trata de una enfermedad progresiva que cursa con neurodegeneración
Reclutamiento	Auto remisión o a través de la Asociación de Pacientes con Galactosemia
Características de la población	Edad media: 32,6±11,7 años 17H, 16 M 97% Cúcasicos Restricción dietética desde la infancia
Pruebas/Variabes de resultado analizadas	Participación de 41 investigadores de Boston, Miami, Washington y Holanda Realización de exámenes neurológicos y físicos estructurados, pruebas endocrinas y de fecundidad (FSH, LH, AMH), secuenciación genética, determinación GALT, revisión y encuesta sobre antecedentes reproductivos, medidas de densidad ósea, valoración psicológica (escala Weschler, BRIEF-A, ABAS II, BDI-II, BAI), evaluación del habla/lenguaje, evaluación nutricional (entrevista estructurada y diario dietético). Encefalograma (n=6) y donación de semen (n=8)
Toxicidad aguda	
Resultados a largo plazo	Temblor: 46% (n=15) Ataxia: 15% Distonía: 6% FSQ medio: 88±20 (Rango: 55-122) FSIQ ≤ 85: 39% (n=8 CI ≤ 70) Puntuación similar en las escalas verbales y no verbales (Media: 42±14) Déficit en el funcionamiento ejecutivo: 15% Depresión: 39% (n=13) Ansiedad: 17 (52%) Disartria: 64% (n=21) Apraxia: 24% (n=9) Disminución del vocabulario receptivo: 42% (n=14) Fallo ovárico prematuro: 100% Bajo recuento semen: 1 (12,5%) Cataratas: 21% La densidad ósea fue, en promedio, mayor a una desviación estándar por debajo de la media La edad no se correlaciona con el CI, ansiedad, temblor, ataxia, disartria, apraxia o natalidad. Las complicaciones no se correlacionan con el genotipo Q188R La densidad ósea aumenta con la edad (p,002)
Beneficios del tratamiento dietético	
Limitaciones	Sesgo de selección al incluir pacientes que contestan a anuncios

Autor, año	Shriberg et al (33), 2011
Tipo de estudio	Casos y controles
Periodo de estudio	
n	33 niños con trastornos del habla 70 niños con desarrollo típico 25 niños con retraso del habla por causa desconocida
Objetivo	Estimar la prevalencia de Apraxia infantil y evaluar la influencia de factores demográficos, cognitivos-lingüísticos y de la dieta.
Reclutamiento	El reclutamiento de pacientes con trastorno del habla se realizó a través de anuncios por correo postal y electrónico a pacientes del Programa de Bioquímica y Genética de Wisconsin-Madison y 2 grupos de apoyo a pacientes. Los pacientes con "desarrollo típico" eran niños del este de Washington que no presentaban trastornos de desarrollo. Se obtuvieron datos de los niños con retraso del habla de origen desconocido incluidos en el estudio de Hauner, 2005.
Características de la población	1º grupo: Pacientes con desórdenes del habla (historial de tratamiento), 4-17 años, residentes en EU, habla inglesa (único o primer idioma), sin pérdida auditiva significativa o desórdenes cráneo-faciales que puedan afectar al habla. 2º grupo: niños de 4-16 años cuyos padres y profesores contestaban que nunca habían sido derivados debido a problemas de lenguaje, pérdida auditiva o educación especial. 3º grupo: niños de 3-6 años con retraso del habla de origen desconocido
Pruebas/Variabes de resultado analizadas	Los niños con galactosemia fueron evaluados individualmente utilizando una versión preliminar del Protocolo Madison (MSAP). Se realizó una segunda evaluación (patólogo del habla y lenguaje) Los niños con desarrollo típico fueron administrados el MSAP por el mismo patólogo del habla en el colegio. La clasificación de los desórdenes del habla (ataxia y/o disartria) la realizó un tercer evaluador utilizando la versión de sistema MAYO
Toxicidad aguda	
Resultados a largo plazo	Ataxia: 24% (n=8) Retraso en el habla: 27,2% (n=9) Errores en el habla: 45,4% (n=15)
Beneficios del tratamiento dietético	Los pacientes con ataxia, retraso en el habla o errores en el habla no difirieron significativamente en cuanto a la edad de diagnóstico o a los días de consumo de lácteos. Los pacientes con ataxia presentaron un CI significativamente inferior a los otros dos subgrupos (CI medio < 85)
Limitaciones	La evaluación de los niños con retraso del habla se realizó varios años previos El tamaño de muestra es muy pequeño para realizar inferencias estadísticas Posible sesgo de selección y pérdida de información sobre datos relevantes

Autor, año	Hoffmann (22), 2011
Tipo de estudio	Transversal
Periodo de estudio	-
n	38 (4 excluidos)
Objetivo	Evaluar la función cognitiva y del habla
Reclutamiento	36 pacientes proceden de la investigación de Schweitzer et al y 2 son reclutados del grupo de pacientes atendidos en el Hospital de Dusseldorf.
Características de la población	Edad media: 21,2±7,2 20H, 12M
Pruebas/VARIABLES de resultado analizadas	Test validado específicamente para la valoración y seguimiento de los pacientes con apraxia (test de Hierarchische Wortlisten) Determinación del CI (Escala Wechsler (HAWIK-III y HAWIE-R))
Toxicidad aguda	-
Resultados a largo plazo	Algún grado de apraxia: 84,4% (las elisiones representan casi el 50% de los errores, seguidas del habla entrecortada y las fortificaciones) -CI por debajo de la media (FSIQ medio: 76,2±14,8) -FSIQ < 85: 71,8% Correlación significativa entre el número de errores y el CI ($p < 0,005$)
Beneficios del tratamiento dietético	-
Limitaciones	Ver limitaciones estudio Schweitzer

Autor, año	Doyle et al (27), 2010
Tipo de estudio	Transversal
Periodo de estudio	
n	28
Objetivo	Evaluar el perfil neuropsicológico de los pacientes con galactosemia empleando una batería exhaustiva de pruebas
Reclutamiento	Pacientes atendidos en la Unidad Metabólica Charles Dent (Londres)
Características de la población	Edad media: 29,3 años 71,4% M, 28,6% H Población no cribada
Pruebas/variables de resultado analizadas	Evaluación neuropsicológica empleando una batería de pruebas para valorar el CI verbal, CI manipulativo, memoria verbal y visual a largo plazo, habilidad visoperceptual
Toxicidad aguda	-
Resultados a largo plazo	El CI verbal y no verbal promedio se sitúa en el rango bajo medio (percentil 9-24) El promedio de memoria a largo plazo se sitúa en el extremo más bajo del rango medio (percentil 25-50) para el índice auditivo inmediato, índice auditivo demorado e índice auditivo de reconocimiento. Las puntuaciones promedio para memoria inmediata y demorada, índice inmediato e índice general también se sitúan en el rango medio bajo El CI global se sitúa en el rango bajo medio
Beneficios del tratamiento dietético	-
Limitaciones	Número limitado de pacientes Sesgo de selección (mayoría son mujeres debido a que son las que están en seguimiento debido al alto riesgo de disfunción ovárica)

Autor, año	Widger et al (35), 2010
Tipo de estudio	Retrospectivo
Periodo de estudio	
n	14 casos y 13 controles (100 revisados)
Objetivo	Evaluar la incidencia y gravedad de las cataratas y determinar cómo influye la dieta y beneficios del seguimiento periódico.
Reclutamiento	Casos: pacientes con galactosemia seguidos en el Centro Nacional de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (Dublín, Irlanda) que han sido diagnosticados alguna vez de cataratas por un oftalmólogo. Controles: pacientes con galactosemia seguidos en el Centro Nacional de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (Dublín, Irlanda) sin diagnóstico de cataratas; emparejados por edad y sexo. Todos diagnosticados mediante cribado (GALT < 0,5 µMOL)
Características de la población	
Pruebas/variables de resultado analizadas	Revisión de los registros clínicos: edad de diagnóstico, tipo de cataratas, grado de pérdida visual, necesidad de cirugía, resolución. Valoración del cumplimiento dietético determinada por un dietista especialista en metabolopatías.
Toxicidad aguda	
Resultados a largo plazo	Cataratas: 14%
Beneficios del tratamiento dietético	No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los casos que se clasificaron como buenos cumplidores y los malos cumplidores.
Limitaciones	Número limitado de pacientes Posible sesgo de información al basarse el análisis en datos recuperados de los registros clínicos.

Autor, año	Hughes et al (29), 2009
Tipo de estudio	Retrospectivo
Periodo de estudio	-
n	30
Objetivo	Comparar la morbilidad en hermanos con galactosemia, valorando la influencia del orden de nacimiento, inicio y cumplimiento de la restricción dietética.
Reclutamiento	Revisión de los registros de 14 familias con ≥ 2 hermanos (n=28) que son atendidos en el Centro Nacional de Metabolopatías de Irlanda
Características de la población	Edad: 6-26 meses 19H, 11M La gran mayoría presentan genotipos Q188R El inicio de la restricción dietética se produce durante los primeros 7 días
Pruebas/variables de resultado analizadas	Información sobre genotipo, hallazgos neurológicos, desarrollo del habla y lenguaje y evaluación psicológica (Escala de Wechler). Revisión de las RMN realizadas en 6 familias Análisis retrospectivo del historial dietético y cálculo del consumo medio de galactosa (mg/día) para cada sujeto. Comparación de pacientes con consumos inferiores y superiores a 20 mg/día (mal cumplimiento de la dieta).
Toxicidad aguda	
Morbilidad	Problemas del habla y lenguaje: 77% (n=26) CI anormal: 71% (n=20) Exámenes neurológicos anormales (ataxia, temblores marcados y habilidades motrices gruesas deficientes): 23% (n=7) Atrofia cerebelar: 23% (n=7) Ventriculos laterales dilatados: 7% (n=2)
Beneficios del tratamiento dietético	Los nacidos en primer lugar presentaron una frecuencia de complicaciones ligeramente superior pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. La incidencia de complicaciones no difirió significativamente entre los grupos con consumos > 20 y < 20 mg/día. El coeficiente intelectual no difirió significativamente entre los que nacieron en primer y segundo lugar.
Limitaciones	Número limitado de pacientes Posible sesgo de información al basarse el cálculo del consumo medio en datos retrospectivos

Autor, año	Powell et al (46), 2009
Tipo de estudio	Retrospectivo
Periodo de estudio	1988-2001
n	59
Objetivo	Evaluar los trastornos mentales y necesidades educativas de niños con galactosemia Duarte
Reclutamiento	Niños diagnosticados con galactosemia Duarte que residen en cinco áreas metropolitanas del condado de Atlanta y que están registrados en las bases de datos del programa de vigilancia de discapacidades del desarrollo y/o las bases de educación especial de "Metropolitan Atlanta.
Características de la población	Niños de 3-10 años
Pruebas/variables de resultado analizadas	Datos registrados en bases de datos Revisión de registros de educación especial Revisión de registros de laboratorio
Resultados a corto plazo	-
Resultados a largo plazo	Ninguno de los niños presentó parálisis cerebral, discapacidad mental, pérdida auditiva, discapacidad visual o autismo. Un 8,5% de los niños de 3-10 años recibieron educación especial (4 casos con desórdenes del habla/lenguaje) en comparación al 5,95 de la población sin galactosemia.
Beneficios del tratamiento dietético	
Limitaciones	Número limitado de pacientes Posible sesgo de información al estar basada en información recogida en bases de datos históricas

Autor, año	Ficicioglu et al (45), 2008
Tipo de estudio	Estudio transversal, comparativo
Periodo de estudio	-
n	28
Objetivo	Comparar los resultados clínicos y el desarrollo de niños con galactosemia Duarte (D/G) con y sin restricción de galactosa a partir del año
Reclutamiento	
Características de la población	Pacientes 1-6 años (2,96±1,31 años) 89% heterocigotos LQ188R/N314D Restricción de lactosa durante los primeros 6 días en todos los casos
Pruebas/variables de resultado analizadas	Examen físico y neurológico (escalas BSID-III, Weschsler scale, ABAS II), análisis de sangre (gal-1-P y niveles FSH en mujeres) y orina (galactitol)
Resultados a corto plazo	A las 2 semanas los niveles de gal-1-P y galactitol urinario fueron estadísticamente superiores en los niños sin restricción de galactosa ($p < 0,05$) No se encontró una asociación significativa entre la ingesta de galactosa y los niveles gal 1-P o galactitol en orina ($p=0,015$)
Resultados a largo plazo	Ninguno de los pacientes presentó disfunción renal, cataratas y todos presentaron un CI normal.
Beneficios del tratamiento dietético	No se encontró una asociación significativa entre la ingesta de galactosa y el CI No se encontró una asociación significativa con ninguna variable de resultado
Limitaciones	Número limitado de pacientes No existe información sobre reclutamiento u selección de los pacientes

ABAS: Adaptive Behaviour Assessment Scale; BSID-III: Bayley Scales of Infant Development

Autor, año	Panis et al (37), 2007
Tipo de estudio	Retrospectivo
Periodo de estudio	
n	40 (incluidos en el estudio de Panis 2004)
Objetivo	Evaluar el crecimiento en niños y adolescentes
Reclutamiento	Reclutados a través de la Sociedad Holandesa de Galactosemia
Características de la población	Edad: 8,9 ±4,1 (3-17.3) 13 H, 27 M Todos los pacientes tienen un buen control dietético Los niveles de galactosa urinaria y concentraciones de galactitol en rangos normales.
Seguimiento	1-2 años
Pruebas/variables de resultado analizadas	Calculo de la velocidad de crecimiento (peso y altura) durante 24 meses (expresada en cm/años, kg/años y Z-scores). Regresión logística para establecer relación con IGF-1, IGFBP-3 y consumo dietético.
Resultados a corto plazo	
Resultados a largo plazo	La velocidad de crecimiento en altura expresada en Z-score fue de 0,87±1,2 para hombres y de -0,89±2,1 para mujeres. La velocidad de crecimiento en peso expresada en Z-score fue de 0,91±1,6 para hombres y -0,74±1,3 para mujeres. La altura media expresada en Z-score corregida por los Z-scores diana estaba disminuida en ambos sexos (-1,5±0,9) No se encuentra una correlación entre la velocidad de crecimiento (edad y altura) y la ingesta dietética (soja, proteína o calorías) o la actividad GALT.
Beneficios del tratamiento dietético	
Limitaciones	Sesgo de selección al incluir pacientes reclutados a través de la Sociedad

Autor, año	Bosch et al (40), 2004
Tipo de estudio	Transversal, encuesta
Periodo de estudio	-
n	63
Objetivo	Evaluar la calidad de vida, el nivel educacional y las preocupaciones de las familias
Reclutamiento	Cuestionario a pacientes/familiares que son miembros de la Sociedad Holandesa de Galactosemia (reunión anual)
Características de la población	Edad (1-41 años): 1-5 años (n=22); 6-7 años (n=7), 8-15 (n=7), 16-17 años (n=2), ≥ 18 (n=15) 38% H, 62%M
Variables de resultado analizadas	Encuesta a ambos padres (niños de 1-20 años). Encuesta individual (niños ≥ 8 años) Evaluación de calidad de vida utilizando cuestionarios de calidad de vida diseñados por el Instituto de Prevención y Salud de TNO (TNO-AZL) y el Hospital Universitario de Leiden, previamente validados para medir la calidad de vida en diferentes grupos de edad (TAPQOL, TACQOL y TAAQOL) Evaluación de la calidad de vida mediante cuestionarios no validados diseñados por el equipo investigador para estudiar la repercusión en la vida diaria de los pacientes y familia. Preguntas específicas sobre el nivel de estudios
Toxicidad aguda	
Resultados a medio-largo plazo	<p>Calidad de vida Niños de 1-5 años (encuesta a 21 madres) Se encontraron diferencias significativas respecto a los controles en 2 dominios: molestias abdominales (> dolor abdominal y cólicos) y comunicación (problemas para entender a otros, hablar claro y más dificultades con el uso del lenguaje activo y pasivo). Niños de 8-15 (encuesta a 16 niños) Diferencias significativas en cuanto al dominio de función cognitiva (entendimiento, aprendizaje, lectura, matemáticas, memoria, concentración), mostrando puntuaciones reducidas en este dominio. Niños de 8-15 años (encuesta a 23 madres) Diferencias estadísticamente significativas en la función motora (andar, correr, ponerse de pie, subir escaleras, equilibrio, juegos, resistencia, manejabilidad) y función cognitiva (aprendizaje, concentración, lectura, matemáticas, memoria, expresión verbal) Niños ≥ 16 años Diferencias estadísticamente significativas respecto a la función social (visitar a otras personas, hablar con otras personas, pasarlo bien, tener conversaciones coherentes)</p> <p>Nivel educacional Niños de 6-11 años (encuesta a 16 madres) 44% niños atienden colegios especiales en el grupo de galactosemia respecto al 3% en el grupo control. Niños ≥ 18 años 28% de los niños atienden colegios especiales respecto al 3% de la población control. 61,5% solo consiguen el nivel básico respecto al 27,2% de la población general</p> <p>Preocupaciones específicas 60% de los padres (n=97) creen que es una carga cuidar de un hijo con galactosemia. Un 86% cree que uno puede tener una buena vida a pesar de ello. Un 55% de los padres se preocupa por los problemas de infertilidad y un 40% refiere que sus hijos presentan problemas del habla. Un 39% de los niños ≥ 8 años (n=33) considera la galactosemia una carga. Un 33% se cree diferente por tener galactosemia y un 22% se siente incomprendidos. Un 91% creen que se puede llevar una buena vida. Un 28% de las mujeres (n=22) se preocupan sobre la infertilidad Muchos pacientes murieron?</p>
Beneficios del tratamiento	Sesgo de selección al incluir pacientes reclutados a través de la Sociedad
Limitaciones	

Autor, año	Panis et al (38), 2004
Tipo de estudio	Transversal
Periodo de estudio	
n	40
Objetivo	Estudiar el mecanismo óseo
Reclutamiento	Reclutados a través de la Sociedad Holandesa de Galactosemia
Características de la población	Edad: 8,9 ±4,1 (3-17.3) 13 H, 27 M Todos los pacientes tienen un buen control dietético
Pruebas/variables de resultado analizadas	Evaluación de la densidad mineral ósea (mg/cm ²) mediante absorptimetría de doble haz de rayos X. Los resultados se expresaron en DE de la media ajustadas por edad y sexo (Z score) utilizando los datos de referencia proporcionados en el paquete estadístico (Discovery, Windows XP versión 12) (970 niños de 8-17 años). Evaluación de Ca, vitaminas y minerales mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos adaptado para galactosemia y un diario dietético. Determinación analítica de calcio, fosfato, magnesio, zinc, 1,25-dihidroxi vitamina D, parathormona (PTH), 17-beta estradiol y factor de crecimiento insulínico (IGF-1). Los resultados de IGF-1 se expresaron en DE de la media ajustadas por edad y sexo. Determinación de marcadores óseos: BAP, Coc, ucOC y NTX y comparación con la población de referencia.
Resultados a corto plazo	
Resultados a largo plazo	Los niños presentaron una altura y peso significativamente inferior a la población de referencia (p< 0,001). Todos los pacientes cumplieron con las recomendaciones dietéticas en cuanto a Ca, fósforo, magnesio, Zinc, vitamina D y proteínas. Los z scores para la osteocalcina carboxilada, NTX, CTX y IGF-1 estaban significativamente disminuidos en galactosémicos (p <0,005). El BMD volumétrico del cuello femoral se correlacionó significativamente con el ucOC. El IGF-1 es un importante predictor del BMD (p<0,001)
Beneficios del tratamiento dietético	
Limitaciones	Sesgo de selección al incluir pacientes reclutados a través de la Sociedad

Autor, año	Shah et al (16), 2001
Tipo de estudio	Revisión retrospectiva
Periodo de estudio	1977-1998
n	18
Objetivo	Establecer la efectividad del cribado selectivo
Reclutamiento	Cribado selectivo de galactosemia en un Hospital de Toronto (cribado a todos los neonatos < 2 semanas hospitalizados; cribado en > 2 semanas cuando presentan sospecha de galactosemia)
Características de la población	18 pacientes diagnosticados de galactosemia clásica mediante cribado selectivo.
Seguimiento	3-19 años
Pruebas/variables de resultado analizadas	Datos clínicos
Toxicidad aguda	Sintomáticos: 94,4% (n=17); 47% en las primeras 2 semanas; 76% en las 4 primeras semanas. Ictericia: 82% Cataratas: 59% Hepatomegalia: 41% Falta de crecimiento: 41% Fallo hepático: 29% Sepsis por E.coli: 24% Hipoglucemia: 17%
Morbilidad	Retraso en el habla y retraso en el desarrollo neurológico: 41%
Beneficios del tratamiento dietético	
Limitaciones	Posible sesgo de información al tratarse de un análisis retrospectivo de datos clínicos

Autor, año	Badawi et al (23), 1996
Tipo de estudio	Retrospectivo
Periodo de estudio	1972-1992
n	62 casos
Objetivo	Revisar los datos de galactosemia en Irlanda
Reclutamiento	Laboratorio nacional de galactosemia
Características de la población	Edad: 2 semanas-20 años Casos detectados por cribado (n=39), sujetos de alto riesgo (n=15), falsos positivos (n=7)
Seguimiento	
Pruebas/variables de resultado analizadas	Revisión datos de los pacientes con seguimiento (n=32)
Toxicidad aguda	
Morbilidad	Total de pacientes con complicaciones: 59,4% (n=19) Cataratas al diagnóstico: 6,2% (n=2) Cataratas durante el seguimiento que remiten totalmente con control dietético: 25% (n=8) Problemas del habla: 21,8% (n=7; requieren terapia 3) Disfunción ovárica en mujeres ≥ 12 años (amenorrea y niveles FSH y LH elevados): 66,6% (2/3) Niveles elevados de FSH en mujeres < 12 años: 76,9% (10/13) Niveles elevados de FSH y LH en hombres: 13,3% (13/15) CI 63-74: 15,6% (n=5) CI 84: 3,1% (n=1) CI 91-119: 56,2% (n=18)
Mortalidad	14,5% (9/62)
Beneficios del tratamiento dietético	-
Limitaciones	-Resultados hacen referencia únicamente pacientes que presentan datos de seguimiento (52%). -Posible sesgo de información al basarse los resultados en datos y evaluaciones disponibles.

Autor, año	Kaufman et al (24), 1995
Tipo de estudio	Transversal
Periodo de estudio	
n	45 49% M, 51%H
Objetivo	Evaluar las habilidades cognitivas, los hallazgos neurológicos y pruebas de imagen de individuos con galactosemia y establecer si existe una relación con la duración de la exposición a la galactosa.
Reclutamiento	Pacientes seguidos en el Hospital Infantil de los Ángeles y la Clínica de Genética y Bioquímica de la Universidad de Wisconsin, Madison
Características de la población	Edad: 4-39 años
Pruebas/variables de resultado analizadas	Aplicación de la batería de habilidades cognitivas Woodcock-Johnson y tres pruebas de rendimiento. Aplicación del test de diseño de bloque de Wechsler para preescolares y primaria (WPPSI-R), para niños (WISC-R) o adultos (WAIS) y el test Beery de evaluación de la integración visuomotora. Determinación de la edad y gravedad (sintomatología clínica) Realización de RMN
Toxicidad aguda	
Morbilidad	De los 40 pacientes con puntuaciones cognitivas globales, 7 (17,5%) obtuvieron valores en la media o por encima (90-115), 8 puntuaron por debajo de la media (80-90) (20%), 11 (27,5%) puntuaron en el límite (70-79) y 14 presentaban retraso (35%). Hallazgos anormales en RMN: 92,5% (37/40) No se encontró correlación entre los hallazgos neurológicos (temblor, ataxia y disimetría) y los resultados cognitivos.
Beneficios del tratamiento dietético	No se encontró una asociación significativa entre la edad de diagnóstico, los índices de gravedad y las puntuaciones cognitivas. Los hallazgos en la RMN no se correlacionaron con la edad de diagnóstico, la gravedad en la presentación o los resultados cognitivos.
Limitaciones	Limitado número de pacientes para hacer inferencias estadísticas

Autor, año	Schweitzer et al (18), 1993
Tipo de estudio	Evaluación transversal (103); retrospectivo (n=31)
Periodo de estudio	1995-1989
n	114
Objetivo	-
Reclutamiento	Identificación de pacientes de los 25 hospitales infantiles de la República Federal de Alemania y 5 pediatras
Características de la población	Transversal:34 F, 49M; Edad:9,5±7,1 años (9 m-33 a) Retrospectivo: 16 F, 15 M; Edad: 10,2±8,8 a (9 m-27ª) Diagnostico mediante cribado (n=3); diagnostico mediante síntomas (n=31); síntomas antes de cribado (n=8), síntomas y cribado (n=24) Inicio dieta 1º día (n=9); día 2-14 (n=59), 3º-8º semana (n=28), después de la 8º semana (n=13)
Variables analizadas	Realización de exámenes clínicos en 103 pacientes -Valoración física, neurológica, pruebas psicométricas (Escala de Desarrollo de Denver y Griffith (n=22); HAWIWA (n=10); HAWIK-R (n=42); HAWIE-R (n=9); análisis de sangre (GALT, niveles de galactosa 1-fosfato, concentración de galactitol, sorbitol en plasma); análisis orina (galactito y galactosa). Valoración del cumplimiento dietético a través de encuestas, informes pediátricos, cuestionarios dietéticos y controles de laboratorio
Resultados a corto plazo	Muertes: 20 (15%) Transfusiones debido a hiperbilirubinemia o septicemia (36%)
	<p>Desarrollo físico (n=78) Peso por debajo de 2 DE: 9 Talla por debajo de 2DE: 6 Microcefalia: 10 Cataratas: 15 (6 leves; 1 ceguera) Retraso pubertad en > 12 años: 1/18 H; 5/11M</p> <p>Desarrollo neurológico (n=78): Grave torpeza: 12 Tremor intencional: 11 Ataxia: leve (3); severa (3) Trastornos del habla: T: 43/66; R: 12/31</p> <p>Pruebas psicométricas: DQ o IQ>85: 34/36 4/34 (< 6 años; 10/18 (7-12); 20/24>12 (R-0,66)</p>
Beneficios del tratamiento	No se encontró ninguna correlación entre los trastornos neurológicos y la iniciación de la restricción dietética Los niveles de galactosa eritrocitaria no se correlacionan con el CI
Limitaciones	Estudio de carácter transversal En la mayoría de los pacientes no se hizo seguimiento del CI

HAWIWA; Escala de Inteligencia de Hannover-Wechsler para preescolares; HAWIK-R: Escala de Inteligencia de Hannover-Wechsler para niños (n=42); HAWIE-R: Escala de Inteligencia de Hannover-Wechsler para adultos (n=9).

Autor, año	Beigi et al (34), 1993
Tipo de estudio	Retrospectivo
Periodo de estudio	
n	33
Objetivo	Describir los hallazgos oftalmológicos y evaluar si existe relación con el control bioquímico del paciente.
Reclutamiento	-
Características de la población	Pacientes detectados por cribado (n=16); sintomatología (n=2) Edad media de comienzo del tratamiento: 7.9 días (1-42 días)
Seguimiento	6.1 años (1.5-15.8)
Pruebas/VARIABLES de resultado analizadas	Seguimiento del control dietético mediante la estimación de galactosa plasmática y niveles de galactosa-1-p. Evaluación del cumplimiento dietético por dietista. Evaluación visual: agudeza visual, motilidad, retinoscopia, evaluación por lámpara de hendidura y fundoscopia.
Toxicidad aguda	-
Resultados a largo plazo	Cataratas derivadas de la galactosemia: 37,5% (12/32) Regresión con tratamiento dietético: 83,3% (10/12) Grupo con muy buen control bioquímico (n=23): Cataratas familiares: 4,3% (n=1) Cataratas presentes al diagnóstico: 26,1% (Regresan: 100%) Cataratas que aparecen con independencia del control dietético: 8,7% (No regresa) Cataratas que aparecen como consecuencia de un período sin dieta: 4,3% (Regresa) Grupo con buen control bioquímico (n=8): Cataratas al diagnóstico: 12,5% (Regresa totalmente) Cataratas que aparecen en un período sin dieta: 12,5% (Regresa totalmente) Grupo con control bioquímico aceptable (n=2) Cataratas al diagnóstico: 50% (Regresa totalmente)
Beneficios del tratamiento dietético precoz	No existe una relación entre la aparición de cataratas y los niveles de galactosa-1-P La regresión de las cataratas se produce con independencia del período de aparición
Limitaciones	El tamaño es muy pequeño para hacer inferencias

Autor, año	Honeyman et al (15), 1993
Tipo de estudio	Retrospectivo, encuesta
Periodo de estudio	1 Enero 1988-31 de diciembre 1990
n	60
Objetivo	Evaluar la pertinencia de cribado en aquellas áreas del Reino Unido que no lo tienen implantado.
Reclutamiento	Unidad de Vigilancia Pediátrica Británica
Características de la población	Población cribada (n=14); población no cribada (n=46)
Pruebas/variables de resultado analizadas	Razones de diagnóstico, síntomas clínicos, inicio de la dieta
Resultados a corto plazo	Ictericia: 89% (n=33) Falta de crecimiento: 39% (n=11) Septicemia: 13% (n=5) * 1 muerte Infección urinaria: 3% (n=1) Hepatomegalia: 16% (n=6) Esplenomegalia: 6% (n=2) Coagulopatía: 8% (n=3) Encefalopatía: 3% (n=1) Cataratas: 13% (n=5) La frecuencia de complicaciones graves fue similar en el grupo cribado (28%) que en el grupo no cribado (20%)
Resultados a largo plazo	
Beneficios del tratamiento dietético	Un mayor porcentaje de pacientes comenzaron la dieta después de los 15 días en el grupo no cribado (29% versus 7%).
Limitaciones	Alta probabilidad de sesgos al tratarse de una encuesta

Autor, año	Kaufman et al (24), 1993
Tipo de estudio	Casos y controles
Periodo de estudio	
n	40 casos , 40 controles
Objetivo	Estudiar la densidad ósea de los pacientes con galactosemia
Reclutamiento	Casos: pacientes seguidos en el Hospital Infantil de Los Ángeles durante la última década. Controles: acompañantes de niños que acuden a consulta externa que cumplen los siguientes criterios: edad y sexo equivalente a los controles; buen estado de salud, sin hospitalizaciones o enfermedades sistémicas, sin medicación, vitaminas, hormonas o preparaciones de calcio en los 6 meses anteriores y edad y altura entre el percentil 5 y 95.
Características de la población	Todos los pacientes presentan inactividad GALT Pacientes emparejados por raza, edad y estadio Tanner.
Pruebas/variables de resultado analizadas	Análisis de la ingesta de Calcio a través de registros escritos de 3 días y memoria de ingesta (1-2 días). Verificación por un entrevistador entrenado. Examen físico por un endocrino para determinar el desarrollo sexual (sistema Tanner) Cálculo del área de superficie corporal y índice de masa corporal.
Resultados a corto plazo	
Resultados a largo plazo	El valor promedio de densidad ósea de los pacientes con galactosemia es significativamente inferior al de los controles emparejados por edad y sexo. Los pacientes con galactosemia presentaron z scores de -1 -2 y los controles z scores de 0. No se observó una correlación entre la densidad ósea y la ingesta de Ca en niños que están en la pre-pubertad. Se encontró una asociación significativa entre la densidad ósea y el Calcio en mujeres que reciben terapia de estrógenos. Se encontró una asociación significativa entre la densidad ósea y el Calcio en hombres.
Beneficios del tratamiento dietético	
Limitaciones	Sesgo de selección al incluir únicamente pacientes que acceden a colaborar Baja tasa de participación (42% rechazaron participar o no fueron encontrados)

Autor, año	Nelson et al (32), 1991
Tipo de estudio	Evaluación retrospectiva y transversal
Periodo de estudio	
n	24
Objetivo	Evaluar la frecuencia de dispraxia verbal
Reclutamiento	R: Pacientes del Programa Metabólico del desarrollo del niño y Centro de Rehabilitación de Oregón T: Hospital Infantil de Los Ángeles
Características de la población	R: 13 T: 11
Pruebas/variables de resultado analizadas	Evaluación de la dispraxia verbal utilizando protocolos aceptados.
Resultados a corto plazo	
Resultados a largo plazo	Dispraxia verbal: 54% (n=13) Leve: 4,1% (n=1) Moderada: 25% (n=6) Grave: 25% (n=6) El CI de los pacientes con dispraxia fue significativamente inferior al de los pacientes sin dispraxia (79±18 versus 99±13)
Beneficios del tratamiento dietético	La presencia o gravedad de la dispraxia no se asocia a la edad de inicio de la dieta, a la presencia de síntomas neonatales, a la edad, sexo, edad de evaluación o centro.
Limitaciones	Sesgo de selección en el segundo grupo al incluir únicamente pacientes que acceden a colaborar.

Autor, año	Waggoner (25), 1990
Tipo de estudio	Encuesta a especialistas de EU y Europa
Periodo de estudio	1987-1988
n	350
Objetivo	
Reclutamiento	
Características de la población	51%H, 49%M 93% Caucásicos; 7% Raza negra 79% EU; 21% Europa Edad media: 9,5 años (2 semanas-37 años) Diagnóstico mediante cribado (n=150); síntomas clínicos (n=155), hermano afectado (n=45) Tratados al nacimiento (n=37), 2-14 días (n=182), 15-64 días (n=87), 65 d-3 a (n=42), desconocida (n=2)
Variables de estudio	Datos sobre el cumplimiento dietético (n=300 casos) Datos sobre estudios bioquímicos: GALT (n=279); galactosa 1-P (n=177) Datos a largo plazo: desarrollo mental (n=298); test inteligencia (n=184); cualitativa (n=114); alteraciones del habla; función motora, función gonadal, crecimiento, cataratas
Resultados a corto plazo	Sintomáticos:270 (79% antes de los 2 meses) Asintomáticos: 192 (41/45 de los diagnosticados por presentar un hermano con la enfermedad; 29/147 cribados) Frecuencia en los sintomáticos Daño hepatocelular: 89% (ictericia (74%); transfusiones intercambio (11%); hepatomegalia (43%), Test función hepática anormal (10%), desórdenes de coagulación (9%), ascitis (4%) Intolerancia alimentaria: 76% (vómitos (47%), diarrea (12%), rechazo alimento (23%)) Retraso en el desarrollo: 29% Letargia: 16% Convulsiones: 1% Sospecha de sepsis: 30% Cultivos positivos: 10%

Resultados a largo plazo	<p>Retraso en el desarrollo mental en ≥ 6 años: 45% (63% con datos de IC)</p> <p>El retraso en el desarrollo mental aumenta con la edad: Descenso de 6.2 puntos desde los 3-5 a 6-9 años; descenso de 4.4 puntos desde los 6-9 hasta los 10-16 años.</p> <p>No se encuentran descensos en individuos analizados con las mismas pruebas.</p> <p>Trastornos del habla en ≥ 3 años : 56% (136/243)</p> <p>-retraso en el vocabulario: 92%; dispraxia (90%); resolución en 24%</p> <p>-Asociación entre la aparición de trastornos en el habla y IC</p> <p>Función motora $\geq 3,5$ años (n=206):</p> <p>Problemas de coordinación (n=26), marcha inestable (n=14), equilibrio (n=7), temblor fino (n=9), ataxia severa (n=2)</p> <p>Amenorrea en niñas > 17 años (n=17): 88%</p> <p>Disfunción ovárica en ≥ 15 años (FSH elevado o ciclos anormales): 81%</p> <p>Testosterona y/o niveles de FSH y LH anormales ≥ 13 años: 97,1% (n=34/35)</p> <p>Retraso en el crecimiento pero desarrollo normal en edad adulta</p> <p>Cataratas: 30% (8 graves)</p>
Beneficios del tratamiento	<p>En pacientes con cataratas la restricción dietética se inició a la edad media de 77 días; en pacientes sin cataratas a la edad de 20 días (97,4% se resolvió con la restricción)</p> <p>No se encontraron asociaciones significativas con la edad de inicio de la restricción dietética para ninguna de las variables analizadas, con excepción del retraso en el crecimiento. El CI no se correlacionó con la edad de comienzo de la dieta.</p> <p>No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre hermanos (el primero tratado después de la aparición de los síntomas y el otro/s tratado en los primeros 2 días.</p> <p>Los resultados de los niños tratados antes de la aparición de los síntomas fue similar para madres que restringieron el consumo de lactosa durante el embarazo (21) que las que consumieron lactosa (n=17)</p> <p>No se encontraron asociaciones consistentes con los niveles de Gal-1-P fosfato</p>
Limitaciones	<p>Alta probabilidad de sesgos al tratarse de una encuesta</p> <p>Baja tasa de respuesta (371/750)</p> <p>Cuestionarios incompletos (tasa de respuestas varía de 1 a 78; 13 excluidos por falta de información)</p> <p>No se excluyeron casos con actividad reducida (n=76)</p> <p>Se emplean diferentes tests psicométricos que se aplican a diferentes edades</p>

Estudios sobre pruebas de cribado

Autor, año	Ohlsson et al (53), 2011
Tipo de estudio	Retrospectivo, descriptivo
Periodo de estudio	1985-20010
n	
Objetivo	Describir las estrategia de cribado empleadas que permitió reducir la tasa de FP
Reclutamiento	-
Características de la población	-
Pruebas/variables de resultado analizadas	VP, FP, Incidencia
Principales resultados	1986-1991 VP:3 FP: 80 Incidencia: 1/8 500 1992-2010 VP:18 FP: 10 Incidencia: 1/194 000
Limitaciones	Estudio de carácter descriptivo No existe información sobre la tasa de participación No existe verificación de los negativos u información sobre casos detectados fuera del programa del cribado.

Autor, año	Lund et al (68), 2012
Tipo de estudio	Retrospectivo, descriptivo
Periodo de estudio	1 Feb 2002- enero 2004
n	84 045
Objetivo	Describir los resultados del programa ampliado de MS/MS de Dinamarca desde febrero 2002 hasta marzo 2012 (el cribado de la galactosemia se paró en el 2004)
Reclutamiento	-
Características de la población	Pacientes que participan en el cribado (83,5%)
Pruebas/variables de resultado analizadas	Prevalencia, VP, FP, FN, VPP
Principales resultados	VP: 1 FP: 19 FN:0 VPP: 5 Frecuencia entre los cribados: 1: 84 045 Frecuencia considerando no cribados: 1:123 000
Limitaciones	Estudio de carácter retrospectivo

Autor, año	Couce et al (19), 2011
Tipo de estudio	Retrospectivo, descriptivo
Periodo de estudio	1 Julio 2000-1 Julio 2010
n	210 165
Objetivo	Describir los resultados del programa ampliado de MS/MS de Galicia (99,9% cobertura)
Reclutamiento	Pacientes referidos a la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas de la Universidad de Santiago de Compostela
Características de la población	Todos los pacientes evaluados, independientemente que presenten síntomas o no.
Pruebas/variables de resultado analizadas	Prevalencia, presencia o ausencia de síntomas clínicos al diagnóstico, marcadores bioquímicos, CI medio
Principales resultados	Prevalencia GALT=1/42 033 VP: 5 FP: 4
Limitaciones	Estudio de carácter retrospectivo No existe verificación de los negativos u información sobre casos detectados fuera del programa del cribado.

Autor, año	Lindner et al (70), 2011
Tipo de estudio	Retrospectivo, descriptivo
Periodo de estudio	Enero 1999-Abril 2005
n	1 084 195
Objetivo	Evaluar el programa ampliado de MS/MS implantado en el Sudoeste de Alemania
Reclutamiento	Pacientes evaluados en el centro de cribado neonatal de la Universidad de Heidelberg procedentes de 3 estados del sudoeste de Alemania.
Características de la población	
Pruebas/variables de resultado analizadas	Casos detectados y sintomatología
Principales resultados	Casos detectados mediante cribado: 9 (tiempo medio diagnóstico: 8 días) Casos detectados mediante la clínica: 2 Casos detectados por historial familiar de galactosemia: 3 Con tratamiento: 12
Limitaciones	Estudio de carácter retrospectivo No existe verificación de los casos negativos

Autor, año	Informe DGNS (67)
Tipo de estudio	Retrospectivo, descriptivo
Periodo de estudio	Informe 2011
n	666 145
Objetivo	Resumen estadístico de los resultados de cribado en Alemania
Reclutamiento	Todos los pacientes cribados en Alemania
Características de la población	-
Pruebas/variables de resultado analizadas	Casos detectados, P, VPP
Principales resultados	VP: 14 VPP: 6,25 P: 1:47 582
Limitaciones	Estudio de carácter retrospectivo No existe verificación de los negativos u información sobre casos detectados fuera del programa del cribado

