

Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Revisión sistemática

Newborn screening for congenital
adrenal hyperplasia. Systematic Review

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Revisión sistemática

Newborn screening for congenital
adrenal hyperplasia. Systematic Review

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Revisión sistemática– Lucinda Paz-Valiñas, Leonor Varela-Lema, Gerardo Atienza Merino. — Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, 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: 680-14-195-0

Depósito Legal: C 2244-2014

1.Tamizaje neonatal 2. Hiperplasia Suprarrenal Congénita 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: Lucinda Paz-Valiñas L, Leonor Varela-Lema, 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:

Paz-Valiñas L. Varela-Lema L, Atienza Merino G. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Revisión sistemática, Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia agradece a Dña. Elena Dulín Íñiguez, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, responsable del Laboratorio de cribado neonatal de la Comunidad de Madrid, a Dña. Raquel Zubizarreta Alberdi y a D. Ramón Vizoso Villares del Servicio de Programas Poblacionales de Cribado de la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia, 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: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidad
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

NIPO: NIPO: 680-14-195-0

Depósito Legal: C 2244-2014

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S.A.

Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Revisión sistemática

Newborn screening for congenital
adrenal hyperplasia. Systematic Review

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

| | |
|---|-----|
| Lista de abreviaturas | 9 |
| Lista de tablas | 11 |
| Lista de figuras | 11 |
| Resumen | 13 |
| Summary | 19 |
| Justificación | 25 |
| 1. Introducción | 27 |
| 1.1. Programas de cribado | 27 |
| 1.2. Aspectos éticos y legales del cribado neonatal | 32 |
| 2. Objetivos | 35 |
| 3. Métodos | 37 |
| 3.1. Búsqueda bibliográfica | 37 |
| 3.2. Criterios de selección de los estudios | 38 |
| 3.3. Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios | 39 |
| 4. Resultados | 41 |
| 4.1. Búsqueda bibliográfica | 41 |
| 4.2. Aspectos clínicos de la HSC | 43 |
| 4.3. Cribado neonatal de la enfermedad | 59 |
| 5. Cumplimiento de los requisitos para la implantación de los programas de cribado | 95 |
| 6. Bibliografía | 103 |

| | |
|--|-----|
| Anexos | 113 |
| Anexo 1. Principios del cribado..... | 113 |
| Anexo 2. Aspectos éticos y legales | 118 |
| Anexo 3. Protocolos y estrategias de búsqueda..... | 123 |
| Anexo 4. Niveles de evidencia del <i>“Oxford Center for Evidence-Based Medicine”</i> 2011..... | 129 |
| Anexo 5. Tablas de evidencia de los estudios incluidos. | 130 |

Lista de abreviaturas

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona

21-OH: 21- α -hidroxilasa

ACTH: hormona adrenocorticotropa

AECNE: Asociación Española de Cribado Neonatal

ARP: actividad de la renina plasmática

AVAC: años de vida ajustado por calidad

avalia-t: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia

CC. AA.: Comunidades Autónomas

CRH: hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa.

DELFA: inmunoensayo de alta resolución (Dissociation-enhanced lanthanide fluorescence immunoassay)

ELISA: enzimoimmunoanálisis

FIA: fluoroinmunoanálisis

FN: falso negativo

FP: falso positivo

FQ: fibrosis quística

GPC: guía de práctica clínica

HC: hipotiroidismo congénito

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

HSC: hiperplasia suprarrenal congénita

ICER: razón coste-efectividad incremental

IIER: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras

LC-MS/MS: cromatografía líquida seguida de espectrometría de masas en tándem

MS/MS: espectrometría de masas en tándem

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PKU: fenilcetonuria

RIA: radioinmunoanálisis

TART: hiperplasia de restos suprarrenales en los testículos

VP: verdadero positivo

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

Lista de tablas

| | | |
|----------|--|----|
| Tabla 1. | Criterios de selección de los estudios | 39 |
| Tabla 2. | Incidencia de la HSC | 49 |
| Tabla 3. | Características de los programas de cribado. | 69 |
| Tabla 4. | Sensibilidad, especificidad y valores predictivos. | 78 |
| Tabla 5. | Niveles de 17-OHP en relación con la edad gestacional y el peso. | 81 |

Lista de figuras

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 1. | Diagrama de flujo de los estudios incluidos | 43 |
| Figura 2. | Esteroidogénesis suprarrenal | 45 |
| Figura 3. | Clasificación de Prader. | 50 |
| Figura 4. | Cribado neonatal de la HSC en España. | 59 |

Resumen

Introducción. Los programas de cribado neonatal tienen como objetivo la identificación presintomática y el tratamiento precoz de los trastornos endocrinos y metabólicos congénitos tratables, para reducir la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas a esas enfermedades. La mayoría de estos trastornos no se manifiestan clínicamente en el momento del nacimiento, pero si no son diagnosticados y tratados pueden tener consecuencias clínicas muy graves. No obstante, no se debe iniciar el cribado neonatal de una enfermedad si las ventajas de la detección precoz para el neonato no están claramente definidas y sin que haya garantías de un adecuado diagnóstico, seguimiento y tratamiento para todos los niños detectados por parte del sistema sanitario asistencial. Además, se debe garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos de la población diana, con la correcta información a los padres para la ayuda a la toma de decisiones. 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 (CISNS) a propuesta de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Galicia.

Objetivos. El objetivo principal fue evaluar la eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la forma clásica de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y la validez analítica de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad y valores predictivos). Como objetivo secundario se analizó la incidencia/prevalencia de la enfermedad, su historia natural, pronóstico, morbi-mortalidad y tratamiento precoz. La finalidad estos objetivos fue dar respuesta a los principios de cribado del “Documento Marco sobre Cribado Poblacional”, elaborado por la Ponencia de Cribado Poblacional y en el que estuvieron representadas todas las comunidades autónomas (CC.AA.) aprobado por la Comisión de Salud Pública del CISNS.

Métodos. Se elaboró una revisión sistemática de la literatura tomando de referencia el informe de cribado neonatal de la HSC llevado a cabo por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t) en el año 2004. En función de la información requerida para cumplir con los objetivos del informe, se realizaron dos búsquedas exhaustivas de la literatura científica en las principales bases de datos biomédicas (en enero y mayo de 2014) como CRD (Centre for Reviews and Dissemination 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), la Biblioteca Cochrane

Plus, Medline, Embase, entre otras. Los artículos fueron seleccionados 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 empleada por el “*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*”.

Resultados y discusión. Al igual que en el informe del año 2004, los estudios recuperados que lo actualizan son estudios descriptivos que se corresponden con un nivel de evidencia medio-bajo. No se localizó ningún ensayo clínico aleatorizado y controlado que evaluara de forma directa la eficacia y/o seguridad del cribado de la HSC.

La HSC se engloba en el grupo de enfermedades autosómicas recesivas, y comporta un trastorno en la esteroidogénesis suprarrenal que es debida a deficiencias en cualquiera de las enzimas que intervienen en el paso de colesterol a cortisol. Se han descrito cinco déficit enzimáticos, siendo el más frecuente el de la 21-hidroxilasa (21-OH), representando entre el 90 y 95% de los casos de la enfermedad. Clínicamente se manifiesta de tres formas diferentes en función del grado de insuficiencia enzimática: 1) Clásica con pérdida salina que representa la forma más grave y más frecuente entre las formas clásicas (el 75% de los afectados); 2) Clásica virilizante simple que es la forma moderada-grave de la enfermedad, y 3) Forma no clásica o de aparición tardía, que es la forma más leve de la enfermedad. En las formas con pérdida salina y tras crisis suprarrenales se han observado daños cerebrales permanentes, puntuaciones cognitivas bajas y discapacidad en el aprendizaje. En el presente trabajo se evalúa exclusivamente la forma clásica de la HSC.

El manejo de la HSC no es sencillo y su práctica clínica varía ampliamente dependiendo, además, de la edad, se sustenta en: 1) frenar la hipersecreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y el hiperandrogenismo concomitante (tratamiento a partir del nacimiento); 2) evitar la pérdida salina en los casos de déficit grave de 21-OH asociado con las crisis suprarrenales con pérdidas salinas o elevación de la actividad plasmática de la renina; 3) Corrección quirúrgica. Es una enfermedad crónica que requiere tratamiento a largo plazo y se basa en la terapia sustitutiva con glucocorticoides y/o mineralocorticoides.

La prueba inicial de cribado consiste en la cuantificación de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en una muestra de sangre extraída del talón del recién nacido. Se emplean diferentes técnicas analíticas de inmunoensayo, predominando el DELFIA® (*Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay*), pero que presenta un elevado porcentaje de falsos positivos (FP). Para mejorar los parámetros de sensibilidad y especificidad la

mayoría de los programas de cribado estratifican los puntos de corte de la 17-OHP en función de la edad gestacional o el peso al nacer. Para mejorar el VPP y la especificidad, muchos programas realizan un segundo análisis en los resultados positivos en los que se puede repetir la misma técnica de determinación analítica en una nueva muestra de sangre (rellamada) o se pueden incorporar nuevas técnicas como el LC-MS/MS que obtiene el perfil de otros esteroides a mayores de la 17-OHP en la muestra de sangre inicial (prueba de segundo nivel). Los valores del VPP varían ampliamente, en los protocolos con rellamadas con valores desde el 1 al 87%. En el cribado con 2 etapas, un programa comunicó un aumento de este valor que pasó del 0,4 al 8%. La incorporación de una prueba de segundo nivel presenta resultados no concluyentes, con un estudio que informa de un incremento del VPP y otro en el que no se observan diferencias significativas. Esta elevada variabilidad depende de la incidencia de la enfermedad y de la capacidad de gestión de los falsos positivos del programa de cribado. En general se observó que el VPP es mejor en los recién nacidos a término que en los pretérmino. Independientemente del protocolo de cribado, los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos se situaron en el 73-100% y alrededor del 100% respectivamente.

Los estudios de coste-efectividad localizados no dejan claro si la introducción de la HSC es coste-efectiva. En función de los escenarios analizados se indicó que el cribado de la HSC solo sería aceptable en los escenarios más óptimos.

Conclusiones

- La HSC clásica es un problema importante de salud cuya incidencia en Europa varía entre 1:975-1:16 964 recién nacidos y en nuestro país se estima en 1:16 441.
- Las formas con pérdida salina presentan una elevada morbi-mortalidad si no son tratadas a tiempo. Esta forma de la enfermedad es potencialmente letal, los estudios localizados comunicaron una mortalidad por crisis suprarrenales entre los neonatos no cribados del 4 al 11,9%. El diagnóstico y tratamiento precoz es crucial para prevenir estas crisis que pueden amenazar la vida y tener secuelas irreversibles como discapacidad intelectual por daños cerebrales; por tanto la prioridad del cribado es detectar estos casos antes de la aparición de los síntomas clínicos. En varones su diagnóstico clínico es más complicado ya que no presentan genitales ambiguos.

- Aunque el análisis de la 17-OHP puede ser una herramienta efectiva para la detección precoz de la HSC, es una prueba con una elevada tasa de falsos FP y con valores difíciles de interpretar. Existe una elevada variabilidad en los puntos de corte para esta prueba entre los diferentes programas de cribado, que dependen de diferentes factores como el método de determinación analítica, los anticuerpos empleados, la edad gestacional, el peso al nacer o el día de la toma de la muestra (edad postnatal).
- Entre otros criterios, la justificación del cribado de la HSC se basa en que la detección precoz de la forma clásica con pérdida salina (antes de la sintomatología clínica) seguida de un tratamiento inmediato, puede prevenir la crisis suprarrenal y por tanto la mortalidad y morbilidad asociadas a esta patología. Los estudios recuperados son de calidad media-baja. Se señala que el cribado puede prevenir la mortalidad de las formas con pérdida salina, aunque la mayoría de ellos no aporta datos de esta variable de resultado o están basados en datos hipotéticos que sugieren que el cribado podría prevenir la mortalidad por esta enfermedad entre un 74-86%.
- Los argumentos a favor del cribado se sustentan principalmente en:
 - Prevenir la crisis suprarrenal con pérdida salina potencialmente letal y con secuelas importantes irreversibles.
 - Menor hiponatremia en los recién nacidos detectados por el cribado en comparación con los detectados por la clínica.
 - Prevenir la asignación incorrecta del sexo en niñas con las formas virilizante simple.
 - Evitar la hiperandrogenización mediante el diagnóstico precoz de las formas virilizantes simples.
 - Disminuir el estrés en las familias en los niños detectados y el tiempo de hospitalización al diagnosticarse precozmente.
- En contra del cribado se enuncian una serie de cuestiones:
 - Los datos que señalan una reducción de la morbimortalidad son escasos y de una calidad media-baja.

- El periodo de latencia de las formas con pérdida salina es reducido, pudiendo debutar antes con la clínica si se retrasan los resultados del cribado.
 - No existe un protocolo estándar ni un consenso sobre los puntos de corte para la interpretación de la prueba analítica.
 - Difícil interpretación de los resultados, por reacciones cruzadas y sobre todo en recién nacidos pretérmino.
 - Bajo VPP del método analítico (DELFINA®) que conlleva el seguimiento innecesario de un elevado número de FP.
 - Identificación de pacientes asintomáticos en los que se desconocen los posibles efectos adversos del tratamiento.
 - No identifica todos los pacientes con formas moderadas de la HSC clásica.
- Antes de implementar una nueva metabolopatía dentro del programa de cribado neonatal ya establecido, hay que asegurar su factibilidad con los recursos disponibles para garantizar un programa de calidad que dé cobertura a todas las etapas del mismo incluido el tratamiento.
 - En el caso de la HSC clásica con pérdida salina es imprescindible 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 de las secuelas irreversibles de la crisis suprarrenales.

Summary

Introduction: The aim of neonatal screening is to ensure presymptomatic identification and early treatment of treatable congenital endocrine and metabolic disorders, in order to reduce morbidity-mortality and any possible impairments and disabilities associated with such diseases. Most of these disorders do not manifest themselves clinically at time of birth but, if they are not diagnosed and treated, they can have extremely serious clinical consequences. Even so, neonatal disease screening should in no case be initiated unless the advantages of early detection to the newborn are clearly defined and there are guarantees of adequate diagnosis, follow-up and treatment for all children detected by the health care system. Furthermore, all newborns in the target population must be assured of equitable and universal access, with correct information being supplied to parents to help them in decision-making. 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.

Objectives: The main objective was to assess both the efficacy/effectiveness and safety of neonatal screening of the classic form of congenital adrenal hyperplasia (CAH) and the analytical validity of the screening test (sensitivity, specificity and predictive values). As a secondary objective, the disease's incidence/prevalence, natural history, prognosis, morbidity-mortality and early treatment were also analysed. The end purpose was to address the screening principles contained in the "Population Screening Framework Document", which was drawn up by the Population Screening Board on behalf of all of Spain's Autonomous Regions (*Comunidades Autónomas*) and was approved by the Public Health Committee of the National Health System Interterritorial Council.

Methods: We conducted a systematic literature review, taking the 2004 Neonatal CAH Screening Report issued by the Galician Health Technology Assessment Agency (*avalía-t*) as reference. In accordance with the information needed to meet the report's designated objectives, two comprehensive searches of the scientific literature were made in the main biomedical databases (January and May 2014), including CRD (Centre for Reviews and Dissemination database), HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (National Health Service Economic Evaluation Database), Cochrane Library Plus, Medline and Embase, among others. Papers were

selected according to a series of pre-defined inclusion/exclusion criteria, and the quality of the scientific evidence was assessed using the scale developed by the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

Results and discussion: As with the 2004 report, the studies retrieved that updated the original report were descriptive studies having a moderate-low level of evidence. No randomised controlled clinical trial was located that directly assessed the efficacy and/or safety of CAH screening.

CAH falls within the group of autosomal recessive diseases, and refers to a family of inherited disorders of adrenal steroidogenesis which are due to deficiencies in any of the enzymes that intervene in the cholesterol to cortisol pathway. Five enzyme deficiencies have been described, with the most frequent being that of 21-hydroxylase (21-OH), which accounts for 90% to 95% of all cases of the disease. Clinically, the disease appears in three different forms according to the degree of enzyme deficiency, namely: 1) classic salt-wasting CAH, which is the severest and most frequent of the classic forms (75% of those affected); 2) classic simple virilising CAH, which is the mild-severe form; and, 3) nonclassic or late-onset CAH, which is the mild form. Following adrenal crises in the salt-wasting forms, permanent brain damage, low cognitive scores and learning disability have been observed. This study exclusively assesses the classic CAH form.

Management of CAH is not simple, and clinical practice varies widely. Moreover, depending on the patient's age, it may be based on: 1) halting hypersecretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and concomitant hyperandrogenism (treatment from birth); 2) preventing salt-wasting in cases of severe 21-OH deficiency associated with adrenal crises accompanied by blood salt loss or increased plasma renin activity; or, 3) surgical correction. It is a chronic disease that requires long-term treatment and is based on glucocorticoid and/or mineralocorticoid replacement therapy.

The initial screening test consists of quantifying 17-hydroprogesterone (17-OHP) in a neonate heel-puncture blood sample. Of the available analytical immunoassay techniques, Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay (DELFLIA®) is predominantly used but yields a high percentage of false positives (FPs). To improve the parameters of sensitivity and specificity, most screening programmes stratify the 17-OHP cut points by gestational age or birth weight. To improve PPV and specificity, many programmes require a second analysis in the case of positive results: in such instances, the same analytical determination technique can be repeated in a new blood sample (known as recall or follow-up testing) or, alternatively, new techniques can be incorporated, such as fast liquid chromatography

tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) which obtains the profile of steroids other than 17-OHP in the initial blood sample (second-tier test). PPV values vary widely, with values ranging from 1% to 87% in protocols with follow-up testing. In 2-stage screening, one programme reported a rise in this value from 0.4% to 8%. The incorporation of second-tier testing shows inconclusive results, with one study reporting an increase in the PPV and another reporting no significant differences. This wide variability depends on the incidence of the disease and the false-positive management capacity of the screening programme. In general, the PPV was observed to be better in full-term than in premature newborns. Regardless of the screening protocol, the sensitivity and specificity values obtained were around 73%-100% and 100% respectively.

The cost-effectiveness studies retrieved failed to clarify whether the introduction of CAH screening was cost-effective. In terms of the scenarios analysed, it was felt that CAH screening would only be acceptable in the most favourable scenarios.

Conclusions

- Classic CAH is an important health problem whose incidence in Europe ranges from 1:975 to 1:16,964 newborns, with the ratio for Spain estimated to be 1:16,441.
- Salt-wasting forms register a high morbidity-mortality if not treated in time. This form of the disease is potentially lethal, with the studies located reporting a mortality rate due to adrenal crises in unscreened newborns of 4% to 11.9%. Early diagnosis and treatment is crucial to prevent these crises, which can prove life-threatening and have irreversible *sequelae*, such as intellectual impairment due to brain damage. Hence, the screening priority is to detect such cases before the appearance of clinical symptoms. Clinical diagnosis is more complicated in the case of males, since they do not present with ambiguous genitalia.
- Although 17-OHP analysis may be an effective tool for early detection of CAH, it is nevertheless a test with a high FP rate and with values that are difficult to interpret. The cut points used for this test by the various screening programmes varied widely and depended on different factors, such as method of analytical determination, antibodies used, gestational age, birth weight or sample date (postnatal age).

- Among other criteria, justification for CAH screening is based on the fact that early detection of the classic salt-wasting form (before clinical symptoms), followed by immediate treatment, can prevent adrenal crises and, by extension, the related mortality and morbidity. The studies retrieved were of moderate-low quality. Although screening is reported to be able to prevent mortality from salt-wasting forms, most of the studies furnish no data on this outcome variable or are based on hypothetical data which suggest that screening could prevent 74%-86% of the mortality due to this disease.
- Arguments in favour of screening are mainly based on:
 - preventing adrenal crises marked by potentially lethal saline loss and major irreversible *sequelae*;
 - there are fewer instances of hyponatraemia in newborns detected by screening versus those detected by clinical diagnosis;
 - preventing erroneous assignment of sex in girls with the simple virilising form;
 - preventing hyperandrogenisation through early diagnosis of the simple virilising forms; and,
 - reducing stress in the families of the children detected and time of hospitalisation thanks to early diagnosis.
- Arguments against screening point to a number of drawbacks:
 - there is poor evidence to indicate a reduction in morbidity-mortality and, moreover, it is of moderate-low quality;
 - the latency period of the salt-wasting forms is short, so that early clinical onset could occur in cases where screening results are delayed;
 - there is neither a standard protocol nor consensus as to the cutoffs for interpretation of the analytical test;
 - difficult interpretation of results due to cross-reactions, particularly among premature newborns;

- low PPV of the DELFIA® analytical method, which entails unnecessary follow-up of a high number of FPs;
 - identification of asymptomatic patients, among whom the possible adverse effects of the treatment are unknown; and,
 - it does not identify all patients with moderate forms of classic CAH.
- Before any new metabolic disorder is implemented within the context of an already established neonatal screening programme, its feasibility in the light of available resources must be ensured in order to guarantee a quality programme that will afford coverage at all stages, including treatment.
 - In the case of classic salt-wasting CAH, there must be no delay in early diagnosis before the possible onset of clinical signs and symptoms, to ensure that the neonate obtains the full benefit of screening in terms of a reduction in mortality and the irreversible *sequelae* of adrenal crises.

Justificación

A raíz de la heterogeneidad existente en los programas de cribado neonatal entre las diferentes Comunidades Autónomas de España, el Ministerio de Sanidad ha considerado como meta esencial la disminución de esta variabilidad en el ámbito nacional. La finalidad es la homogeneización de estos programas de cara a una cartera de servicios equitativa en todo el país, y para que los ciudadanos tengan acceso a las mismas prestaciones independientemente de su lugar de residencia. Para llevar a cabo este proyecto es imprescindible conocer la evidencia científica disponible para que la toma de decisiones esté basada en una información objetiva y de calidad que asegure a los usuarios la mejor prestación sanitaria en cuanto a la máxima seguridad y efectividad de los procedimientos incorporados.

Diferentes textos han recogido los criterios necesarios para orientar las decisiones sobre los programas de cribado, desde las bases aún vigentes enunciadas por Wilson y Jungner en el año 1968 (1) para la OMS, hasta actualizaciones exhaustivas como la realizada por el Comité Nacional de cribado del Reino Unido en el año 2011 (2), en el que se incluyen nuevos criterios adaptados a nuestros tiempos como la inclusión de pruebas genéticas en los programa de cribado. En España, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) aprobó el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” (3), elaborado por la Ponencia de Cribado Poblacional y en el que estuvieron representadas todas las comunidades autónomas (CC.AA.). La documentación nacional e internacional existente, la aportación de las CC.AA. y los criterios asumidos por las principales instituciones de coordinación de cribados poblacionales, sirvieron para la elaboración de una serie de requisitos clave para la implantación de estos programas en España (3).

El presente informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación dependiente del CISNS a propuesta de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Galicia y tiene por objetivo analizar la evidencia existente acerca de la efectividad del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

El primer programa de cribado neonatal implementado a nivel nacional se realizó en el año 1978 para la detección precoz de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito, patologías en las que se había demostrado un claro beneficio del cribado para los recién nacidos con la enfermedad. Tras una larga trayectoria, las transferencias de las competencias en materia de salud

pública a las comunidades autónomas permitieron a lo largo de los años la incorporación de nuevos programas de detección precoz que difieren, según la comunidad autónoma, en la oferta de las patologías cribadas.

Actualmente, la HSC se criba en seis comunidades autónomas, la primera en incorporarla fue la CCAA de Madrid en el año 1995. La HSC es una enfermedad autosómica recesiva con una prevalencia/incidencia en España de 1:16 441 recién nacidos vivos (4).

Como conclusiones, en el presente informe se contestan los 18 criterios que figuran en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” para la toma de decisiones estratégicas a la hora de implantación de programas de cribado poblacional (3).

1. Introducción

1.1. Programas de cribado

La medicina preventiva actúa fundamentalmente a dos niveles, la prevención primaria y la secundaria. La prevención primaria tiene por objeto disminuir la probabilidad de que la enfermedad llegue a producirse, es decir, pretende reducir su incidencia, para lo que debe actuar en el período prepatogénico de la evolución natural de la enfermedad. La prevención secundaria pretende interrumpir la progresión de la enfermedad mediante un tratamiento precoz en la etapa presintomática, lo que debe mejorar su pronóstico (5, 6).

Los programas de cribado son una estrategia de prevención, generalmente secundaria. El cribado se puede definir como la aplicación de procedimientos de selección a personas asintomáticas, con el objeto de identificar a aquellas con mayor riesgo de padecer una determinada enfermedad o factor de riesgo. Una prueba de cribado no es una prueba diagnóstica y las personas con resultado positivo deberán someterse a nuevas pruebas que confirmen o descarten la presencia de la enfermedad (pruebas de confirmación diagnóstica) (7).

Los beneficios del cribado solo se van a producir en una pequeña proporción de personas en las que se va a detectar la enfermedad en la fase asintomática, mientras que las personas sanas que se someten a pruebas de cribado no obtienen ningún beneficio. El cribado también lleva asociados efectos negativos, que pueden afectar tanto a las personas sanas como a las que presentan la enfermedad. Estos efectos adversos pueden deberse al procedimiento (molestias, dolor, infección) o al resultado de la prueba de cribado (efectos adversos asociados a un resultado falso negativo o a un resultado falso positivo, el sobre-diagnóstico o el sobretratamiento).

Cualquier programa de cribado deberá asegurar que el beneficio en la población objeto del mismo sea superior a los daños que pudiera ocasionar (6), ya que hay que tener en cuenta que la mayoría de las personas que acuden al mismo están sanas, beneficiándose únicamente una pequeña proporción y sufriendo daño todas las que reciben un diagnóstico equivocado (8). Por todo ello, en los programas de cribado deberá existir una evidencia firme de que el diagnóstico precoz y el tratamiento posterior proporcionarán mayores beneficios que posibles daños (9).

Wilson y Jungner desarrollaron los principios para la puesta en marcha de un programa de cribado en 1968 (1) (anexo 1). Estos criterios siguen vigentes en la actualidad, aunque el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido (*UK National Screening Committee*) añadió nuevos criterios de evaluación de la viabilidad, efectividad e idoneidad de los programas de cribado (anexo 1) (2).

En esta ampliación de los criterios para la implementación de un programa de cribado, ya se introduce el concepto de cribado genético y las consecuencias de la incorporación de pruebas de detección de mutaciones genéticas, como la imposibilidad de detectar todas las mutaciones asociadas a una enfermedad, el significado del hallazgo de ciertas mutaciones, la repercusión psicológica sobre las personas y sus familias, así como la aceptación del programa por parte de los sujetos potencialmente portadores de una determinada mutación (2). En España, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” (3), elaborado por la Ponencia de Cribado Poblacional y en el que estuvieron representadas todas las CC.AA.. La documentación nacional e internacional existente, la aportación de las CC.AA. y los criterios asumidos por las principales instituciones de coordinación de cribados poblacionales, sirvieron para la elaboración de una serie de requisitos clave para la implantación de estos programas en España (anexo 1).

Antes de la implantación de un programa de cribado habría que evaluar su eficacia, factibilidad y coste-efectividad y definir la población objetivo, el sistema de invitación, la prueba de cribado, las pruebas de confirmación diagnóstica, las medidas terapéuticas, el protocolo de seguimiento de los enfermos y el sistema de evaluación del programa. El programa debe garantizar la atención adecuada en todas las fases del cribado.

1.1.1. Programa de cribado poblacional. Requisitos

Los aspectos fundamentales a considerar como requisitos para la implantación de programas de cribado, y tomados del “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” (3), se resumen a continuación:

- **Cobertura poblacional y equidad.** El programa de cribado debe garantizar la equidad en el acceso a toda la población. En este sentido, los cribados poblacionales sólo podrán ser ejecutados por la administración sanitaria competente dentro de programas organizados. En una población que esté cubierta por un programa poblacional

organizado desde la administración sanitaria no deben coexistir programas oportunistas encaminados a la detección precoz de la misma enfermedad o problema de salud. Se debe disponer de los recursos necesarios para disminuir la desigualdad en el acceso y la calidad del programa, de acuerdo a las necesidades heterogéneas de las personas y las comunidades.

- **Planificación operativa y coordinación.** El cribado es un proceso que comienza con la prueba inicial y termina con la intervención adecuada en aquellos individuos en los que se ha confirmado el diagnóstico. Por ello, se deben prever y planificar todos los aspectos del programa, desde la gestión de la invitación a la población diana, prueba inicial, posibles resultados, confirmación diagnóstica y tratamiento; calidad y evaluación; recursos humanos y materiales, sistemas de información, hasta la formación continuada, etc.
- **Sistema de información del programa.** A la hora de implantar un programa de cribado, un aspecto clave es disponer de un sistema de información adecuado que permita integrar tanto las tareas de gestión cotidiana del programa (invitación personalizada, realización de la prueba inicial), como la coordinación de los diferentes actores en el proceso completo de cribado, la derivación de los casos sospechosos, el seguimiento de los casos detectados, la monitorización de la actividad, el control de calidad y la evaluación de resultados.
- **Decisión informada.** Para que una persona tome una decisión informada, necesita acceder a una información adecuada, de alta calidad, relevante, fiable y fácil de comprender. Para que los individuos puedan tomar una verdadera decisión informada sobre el cribado deberían recibir información sobre todos los aspectos del cribado como el propósito del programa, posibilidad de resultados positivos y negativos, (también de falsos positivos y falsos negativos), incertidumbres y riesgos asociados al proceso completo, etc. En España estos aspectos están recogidos en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (10). En caso de realizar un cribado genético hay que tener en cuenta la ley 14/2007 de 3 de Julio de investigación biomédica, en concreto su artículo 54 (11).
- **Protección de datos personales y garantía de confidencialidad.** Se debe garantizar la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales generados y almacena-

dos en los sistemas de documentación. En este sentido se respetará siempre la legalidad vigente, y en concreto, la ley 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (12). Así mismo, se garantizará el adecuado almacenamiento y custodia de las muestras biológicas o resultados de pruebas diagnósticas, protegiendo la confidencialidad.

- **Plan de evaluación y calidad.** Todo programa debe tener previstos los mecanismos adecuados de evaluación y control de la calidad para asegurar que los objetivos primarios originales se están cumpliendo, que se alcanzan los estándares adecuados y que el programa continúa siendo eficiente con el tiempo. En este sentido se deben tener previstos los mecanismos de actualización o cambios pertinentes según los resultados en salud, el coste-efectividad y el coste-utilidad.
- **Formación a profesionales sanitarios. Educación social y de los medios.** Dada la creciente demanda social de actividades preventivas, se hace cada vez más necesaria una adecuada formación de los profesionales sanitarios, así como una mayor educación social y de los medios de comunicación, con la implicación de las sociedades científicas, las autoridades sanitarias y las asociaciones de afectados, que expliquen sus limitaciones, sus beneficios y sus riesgos.

1.1.2. Programas de cribado neonatal endocrino-metabólicos

Tienen como objetivo la identificación presintomática y el tratamiento precoz de trastornos endocrinos y metabólicos congénitos tratables para reducir la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas a estas enfermedades. La mayoría de estos trastornos no se manifiestan clínicamente en el momento del nacimiento, pero si no son diagnosticados y tratados pueden tener consecuencias clínicas muy graves. El tratamiento precoz es fundamental para evitar las secuelas de estas patologías.

La prueba de cribado universal consiste en la toma de una muestra de sangre capilar obtenida por punción del talón del recién nacido y depositada sobre papel absorbente, por lo que también se conoce, coloquialmente, como la “prueba del talón” (13).

Actualmente en España, por la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del

Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización (14) las enfermedades que forman parte del programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud son: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I (GA-I) y anemia falciforme.

La evolución de las tecnologías ha incrementado enormemente la posibilidad de detectar diferentes perfiles metabólicos utilizando una única determinación y con una muestra de volumen reducido. Este es el caso de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) que puede detectar más de 30 patologías englobadas dentro los errores congénitos del metabolismo de aminoácidos, ácidos grasos y ácidos orgánicos y permite la ampliación de los programas de cribado neonatal. No obstante, el que exista una tecnología capaz de detectar estas enfermedades, no implica que deba ser utilizada sin antes asegurar que va a existir un claro beneficio de la detección de estos trastornos en el periodo neonatal (15).

Los programas de cribado neonatal presentan unas características especiales ya que el programa accede a toda la población de recién nacidos y la incidencia de los trastornos endocrinometabólicos es muy baja. Por tanto, la inmensa mayoría de niños no va a recibir ningún beneficio por haber participado en el programa. Por otra parte, la decisión de participar en el programa de cribado la toman los padres del recién nacido, o el tutor legal. Los participantes no son conscientes de que están siendo cribados, por lo que no participan libremente, ni sufren la angustia o estrés que puede generar la incertidumbre de poder padecer una determinada enfermedad. En este caso, son los padres los que pueden sufrir potenciales daños como la ansiedad de poder tener un hijo con la enfermedad o que sea portador de una mutación (15).

Todo programa de cribado debe asegurar la detección precoz y la derivación de todos aquellos recién nacidos que pueden tener un elevado riesgo para confirmar la presencia de la enfermedad, poder instaurar un tratamiento precoz y mejorar así su pronóstico. También es esencial minimizar los efectos adversos del cribado incluyendo la ansiedad de los padres, la información incorrecta, las investigaciones y tratamientos innecesarios.

1.2. Aspectos éticos y legales del cribado neonatal

La toma de decisiones sobre la ampliación de los programas de cribado neonatal ya existentes es siempre un reto, sobre todo cuando el balance entre los riesgos y beneficios no está del todo claro.

Aunque se han formulado diversas teorías para fundamentar la bioética, la más aceptada es la teoría principialista, la cual postula la existencia de cuatro principios: de no maleficencia, justicia, autonomía y beneficencia. Estos principios se aplican a nivel práctico a través de las normas morales como: la valoración de la relación beneficio-riesgo, el consentimiento informado, la selección equitativa de la muestra o la protección de la confidencialidad (16). Para justificar el cribado según los principios de beneficencia y de no maleficencia, sería necesario garantizar que exista evidencia de alta calidad sobre los beneficios de la detección precoz para los niños afectados (17).

En la actualidad, la existencia de tecnologías que permiten la identificación de múltiples patologías ofrece la oportunidad de que sean incluidas en protocolos de investigación. No obstante, los criterios que deben utilizarse para incluir una enfermedad en un programa de cribado neonatal no son exclusivamente científicos o clínicos, sino que llevan también aparejadas cuestiones legales, sociales, políticas y éticas (18). No se debe iniciar el cribado neonatal de una enfermedad si las ventajas de una detección temprana para el neonato no están claramente definidas y sin que haya garantías de la adecuada provisión, a todos los casos detectados, de un diagnóstico, un seguimiento y un tratamiento correcto por parte del sistema sanitario asistencial (19).

Los programas de cribado neonatal deben garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos (cobertura del 100%), con la correcta información a los padres para la toma de decisiones. De igual forma, se debe garantizar la protección de la confidencialidad y la integración en unidades de seguimiento que aseguren el tratamiento de todas las enfermedades cribadas, como requisitos fundamentales para el cumplimiento eficaz de los objetivos del programa y la obtención de beneficios asociados.

El comité de ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) publicó en el año 2010 (17) una serie de 24 recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado poblacional para enfermedades raras. Principalmente se incide en los siguientes puntos:

- evaluación de la pertinencia del programa, incorporando al proceso el análisis ético, de las evidencias científicas y de la oportunidad de costes.
- diferenciación entre intervención e investigación.
- desarrollo de un programa específico e integral, con un protocolo de seguimiento individual con respecto a los posibles resultados finales.
- creación de un equipo de trabajo interdisciplinar, que elabore el protocolo del programa.
- control de calidad de la prueba de cribado, al establecer estándares de calidad del proceso y garantizar la formación de los profesionales.
- revisión del programa por un Comité de Ética independiente.
- garantía de acceso voluntario, universal y equitativo al programa.
- invitación a participar (con información suficiente) y consentimiento informado con garantía de acceso voluntario, universal y equitativo.
- información sobre obtención, procesamiento, almacenamiento y eliminación de muestras biológicas y sobre la protección de la confidencialidad del donante y de los datos.
- organización de un sistema de información y evaluación periódica del programa.
- declaración de conflicto de intereses de los miembros de los comités y grupos de trabajo.
- información sobre el programa y hechos específicos si los hubiera, como la detección accidental del estado de heterocigoto en menores en los programas de cribado neonatal y las necesidades de consejo genético.

En relación con la retención, almacenamiento y usos posteriores de muestras residuales, los programas de cribado deben informar a los padres o representantes legales de los recién nacidos, del procedimiento de obtención de la muestra biológica y de su procesamiento, así como de las posibilidades

de almacenamiento y usos de las muestras residuales para investigación. La utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédica se recoge en el capítulo III y IV de la Ley de Investigación biomédica (11). (Más información de estos apartados en el anexo 2).

Todo programa de cribado deberá ser evaluado en sus aspectos éticos por un comité ético independiente. El comité deberá revisar especialmente el proceso de información y consentimiento informado que se va a ofrecer a la población diana, así como los formularios y documentos escritos que los sustenten. Este comité podrá recabar información o aclaraciones adicionales y deberá culminar la evaluación con una opinión razonada por escrito (17). La Ley de Investigación biomédica (11) establece que el programa será evaluado por el comité de ética del centro donde se realice, no obstante debido a que un programa de cribado es mucho más complejo que la realización de una prueba de cribado, sería conveniente que fuera evaluado por un comité de ética de ámbito regional o nacional (17).

2. Objetivos

- El primer objetivo fue evaluar la eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de las formas clásicas de la HSC en función de la evidencia existente que sirva de base para la definición de una cartera común básica de los cribados neonatales en España.
- Como objetivo secundario se analizó la incidencia/prevalencia de la HSC, su historia natural, el pronóstico, la morbi-mortalidad, el tratamiento, el coste-efectividad y la validez analítica de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad y valores predictivos).

3. Métodos

La revisión sistemática de la literatura se realizó tomando de referencia el informe de **cribado neonatal de la HSC** llevado a cabo por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t) en el año 2004 (20). Al igual que en este, el objetivo actual fue evaluar las formas clásicas de la HSC. Para su elaboración se siguió el método desarrollado en las guías y manuales especializados en evaluación de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas (21-23).

3.1. Búsqueda bibliográfica

En función de la información requerida para cumplir con los objetivos del informe, se realizaron dos búsquedas exhaustivas 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. En ambos casos el límite temporal se estableció desde el año 2004 para actualizar el informe de avalia-t (20).

1. La primera búsqueda se centró en localizar la información existente para evaluar la **eficacia/efectividad y seguridad** del cribado neonatal de la HSC. Se realizó en enero de 2014 con actualización en junio del mismo año.
2. La segunda tuvo como objetivo recuperar la información sobre datos clínicos sobre la HSC: historia natural, morbi-mortalidad, pronóstico, tratamiento precoz, etc. Se realizó en mayo de 2014.

3.1.1. Bases de datos consultadas:

- **Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:** CRD (*Centre for Reviews and Dissemination 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)* (ECA en curso).
 - *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (ECA ya terminados).
 - *Current controlled trials* (ECA en curso).
 - *National Institute of Health Research* (ECA 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 3.

3.2. Criterios de selección de los estudios

La selección de los artículos se realizó por dos revisores de forma independiente de acuerdo con unos criterios previamente establecidos (tabla 1). De estos se incluyeron aquellos que aportaban información relevante para contestar a los objetivos del informe.

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios

| | Objetivo 1. Evaluación del programa de cribado | Objetivo 2. Evaluación de los aspectos clínicos de la enfermedad. |
|--|--|---|
| Diseño del estudio y tipo de publicación | <p>Criterios de inclusión: 1º) revisiones sistemáticas, metaanálisis, GPC (guías de práctica clínica) y ECA. 2º) estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos, estudios de seguimiento.</p> <p>Criterios de exclusión: revisiones narrativas, comunicaciones a congresos, cartas al director, editoriales, comentarios.</p> | <p>Criterios de inclusión: 1º) revisiones sistemáticas, metaanálisis, GPC y ECA 2º) estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos, estudios de seguimiento, paneles de expertos, documentos de consenso.</p> <p>Criterios de exclusión: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, comentarios.</p> |
| Medidas de resultado | <p>HSC forma clásica:</p> <p>Eficacia/efectividad: Supervivencia, evitar crisis suprarrenales y déficit intelectual. Correcta asignación de sexo. Administración precoz del tratamiento. Disminución de la carga de la enfermedad y de efectos psicosociales. Prueba de cribado (toma de muestra, determinaciones analíticas, puntos de corte, sensibilidad, especificidad, estrategias, valor predictivo positivo (VPP) etc.) Datos de incidencia/prevalencia de casos de HSC.</p> <p>Efectos adversos: resultados FP (ansiedad de los padres) y falsos negativos (mortalidad), resultados no concluyentes, etc.</p> | <p>HSC forma clásica:</p> <p>Mortalidad Morbilidad Historia natural Tratamiento precoz Diagnóstico</p> |
| Población estudiada | <p>Criterios de inclusión: neonatos Criterios de exclusión: adultos, niños no neonatos</p> | <p>Se incluyeron neonatos, niños y adultos con la enfermedad</p> |
| Tipo de intervención | <p>Criterios de inclusión: cribado neonatal Criterios de exclusión: cribado prenatal, cribado de portadores</p> | <p>- -</p> |
| Idioma | <p>Criterios de inclusión: estudios en castellano, inglés, francés, italiano y portugués</p> | |

3.3. Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios

La calidad de la evidencia científica de los estudios fue valorada según su diseño, de acuerdo con la escala empleada por el “*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*” (24) (anexo 4).

4. Resultados

4.1. Búsqueda bibliográfica

El objetivo principal del presente informe fue evaluar la eficacia/efectividad y seguridad del programa de cribado neonatal de la forma clásica de la HSC y en segundo lugar los aspectos clínicos relacionados con la patología como la historia natural, la incidencia, morbi-mortalidad, historia natural, etc. Por ello, en la primera búsqueda sobre cribado se optó por aumentar su sensibilidad a expensas de perder especificidad, esto conllevó la revisión de una gran cantidad de artículos pero asegura la recuperación de la mayor parte de la información. La segunda búsqueda sobre los aspectos clínicos de la enfermedad fue más específica y solo se incluyeron términos de búsqueda muy concretos para recuperar, así, la información más precisa posible. En cuanto al tratamiento, solo se incluyeron los términos que hacen referencia a la intervención temprana, que es la que está directamente relacionada con el cribado neonatal. Esta segunda búsqueda solo se realizó en Pubmed y en Embase (en el anexo 3 se muestra la búsqueda sobre los aspectos clínicos de la enfermedad).

En muchos casos, los artículos de la búsqueda de cribado neonatal también aportaban información sobre los aspectos clínicos de la enfermedad que fue incluida en el presente trabajo. En cuanto a los datos de incidencia/prevalencia, estimamos que la información procedente de los programas de cribado aportaba datos epidemiológicos más fidedignos, por lo que esta información fue tomada directamente de estos estudios. El manejo de la enfermedad es complejo y no fue el objetivo del informe, por lo que solo se aporta una información resumida sobre el tema.

En la base de datos de ensayos en marcha (*clinical trials.gov*) se localizaron 3 estudios en fase de realización en relación con la HSC, pero ninguno de ellos abordaba el cribado neonatal de la HSC. En la página Web de *Orphanet* también se informa de 14 proyectos de investigación, pero no se observó ningún ECA que evaluara el cribado neonatal.

- **Eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la HSC.** La búsqueda de literatura recuperó 693 artículos de los cuales, tras la lectura de los resúmenes, se seleccionaron 61 para su lectura crítica a texto completo. De estos, finalmente se incluyeron 33 artículos originales que cumplían los criterios de inclusión previamente establecidos para evaluar el programa de cribado neonatal de la HSC.

La actualización de esta búsqueda en junio de 2014 recuperó 63 referencias de las que se incluyeron tres.

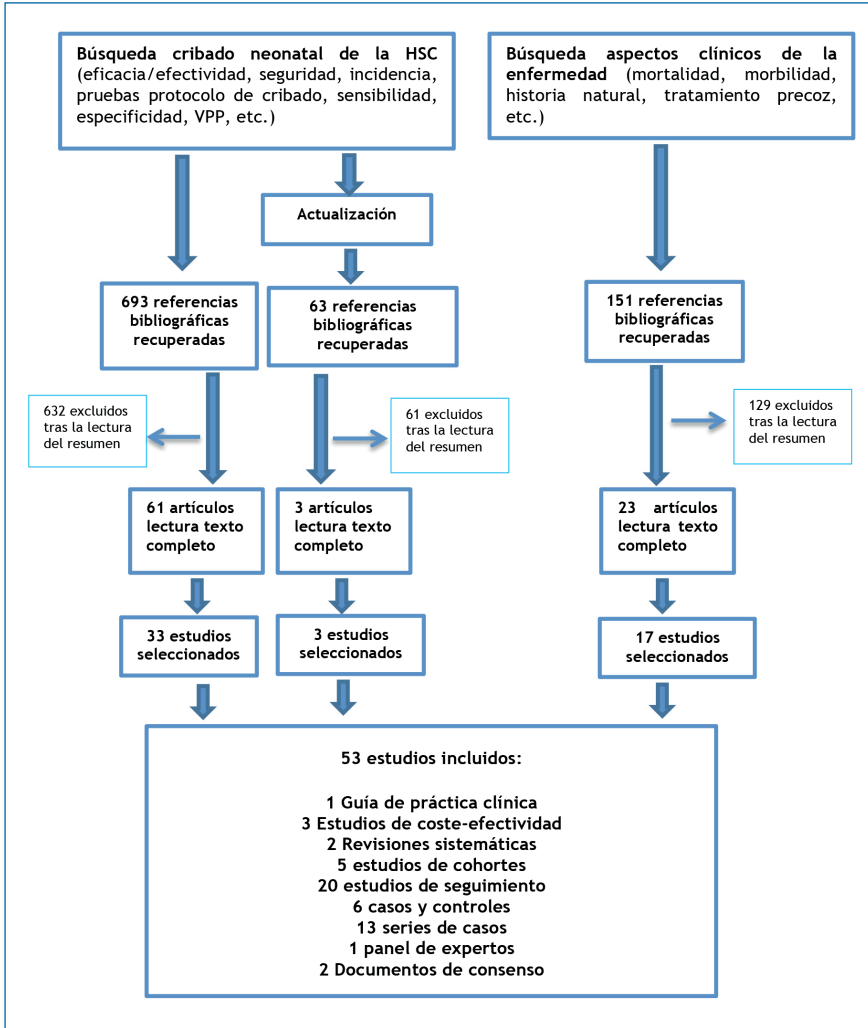
Al igual que en el informe de evaluación del año 2004 (20), los estudios que lo actualizan se corresponden con estudios de un nivel de evidencia medio-bajo (no localizándose ningún ECA que evalúe de forma directa la eficacia y/o seguridad del cribado de la HSC). La información sobre los programas de cribado neonatal de la HSC son, en su mayoría, estudios de seguimiento en los que se aportan datos de la incidencia de la enfermedad, toma de la muestra, prueba de determinación analítica empleada, protocolos de cribado, puntos de corte, sensibilidad, especificidad y VPP de la prueba.

- **Aspectos clínicos de la HSC.** Se localizaron 151 artículos de los que, tras la revisión de los resúmenes, se seleccionaron 23 para su lectura a texto completo. Finalmente se incluyeron 17 estudios.

La información general sobre las características clínicas de la enfermedad (historia natural, genética, diagnóstico, morbi-mortalidad y tratamiento) se ha tomado principalmente de la revisión sistemática de evaluación del año 2004 (20), de la revisión de Merke et al del 2005 (25), de la revisión de Grosse et al del 2007 (26), de la Guía de Práctica clínica basada en la evidencia de la Sociedad Endocrinología (*Endocrine Society*) de EE.UU. del año 2010 (27), de la Guía de la *Foundation CARES (Congenital Adrenal Hyperplasia Research, Education and Support)* del 2010 (28), y del documento de consenso del *Committee on Genetics of the American Academy of Pediatrics* del 2006 (29). Además, se han incorporado datos de los estudios observacionales recuperados y que aportaban información a mayores sobre estos aspectos clínicos de la enfermedad.

En el anexo 5 se muestran las tablas de evidencia de los estudios incluidos.

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos



4.2. Aspectos clínicos de la HSC

En 1865, De Crecchio de la Universidad de Nápoles describió uno de los primeros casos de HSC; una mujer con genitales ambiguos y otras características debidas a la alteración metabólica de la síntesis de cortisol. El término HSC engloba a un grupo de enfermedades autosómicas recesivas, que comportan un trastorno en la esteroidogénesis suprarrenal y que son debidas a deficiencias en cualquiera de las enzimas que intervienen en el paso de

colesterol a cortisol. El déficit de cortisol consecuente incrementa la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) mediante un mecanismo de retroalimentación negativa y, secundariamente, produce una hiperestimulación de la corteza suprarrenal, aumentando el tamaño de las glándulas suprarrenales y provocando la elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático (20, 25, 27, 28).

4.2.1. Genética y bioquímica

La HSC engloba cinco déficit enzimáticos que alteran la síntesis de cortisol y aldosterona lo que producen el acúmulo de andrógenos dando lugar a un amplio espectro clínico. Por orden de frecuencia las enzimas implicadas son:

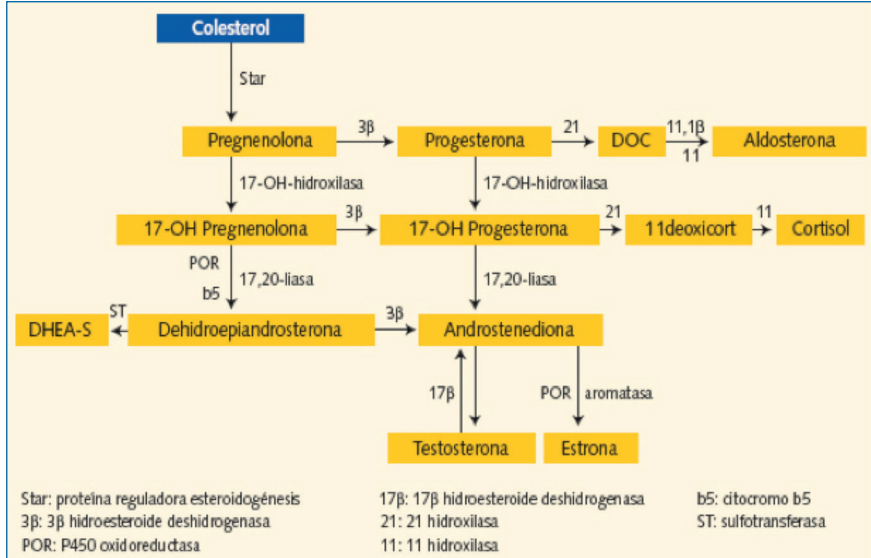
- 21- α -hidroxilasa (21-OH)
- 11- β -hidroxilasa (11 β -OH)
- 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -OH)
- 17- α -hidroxilasa/17-20 liasa
- STAR (*steroidogenic acute regulatory protein*) proteína esencial para el transporte de colesterol al interior de la mitocondria y su posterior transformación en pregnenolona.

La deficiencia enzimática de alguna de las enzimas implicadas produce una disminución de la síntesis de cortisol y, secundariamente, un aumento en la secreción de la hormona ACTH. Este aumento intenta compensar la deficiente producción de cortisol, y paralelamente, activa al resto de enzimas funcionales, estimulando la síntesis de otros esteroides que darán lugar a diversas manifestaciones clínicas.

El 90-95% de los casos de HSC son consecuencia de la deficiencia del enzima 21-OH (o CYP21), que es un citocromo microsomal p450 que regula la hidroxilación de progesterona a desoxicorticosterona, precursor de la aldosterona (en la zona glomerulosa), y de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) a 11-desoxicortisol, precursor del cortisol (en la zona fasciculada). La 21-OH es el producto de un gen que presenta dos formas: el gen activo CYP21A2 y el pseudogén inactivo CYP21A1P, y que se localiza junto al complejo mayor de histocompatibilidad del antígeno leucocitario humano en el brazo corto del cromosoma 6. Las diferentes presentaciones clínicas son el resultado de la afectación de este gen y de su repercusión a nivel del déficit (o deficiencia) enzimático.

En la figura 2 se muestran las vías enzimáticas que participan en la biosíntesis de hormonas esteroideas en la glándula suprarrenal.

Figura 2. Esteroidogénesis suprarrenal



Fuente: García Cuartero B, 2009 (30).

4.2.2. Historia natural y características clínicas de la enfermedad

El déficit enzimático más frecuente en la HSC es el 21-OH (90-95%), por ello en este trabajo al hablar de HSC, se hace referencia a este déficit. Clínicamente, la HSC se divide en dos grandes tipos (20, 25, 27, 28):

- **Forma clásica:**

Presenta a su vez dos formas dependiendo del grado de actividad enzimática que permita cierto grado de secreción de cortisol y aldosterona. Es la forma más común de la HSC y se divide en la forma con pérdida salina y la forma virilizante simple.

- Forma clásica con pérdida salina o síndrome pierde sal.

Representa la forma más grave y la más frecuente de entre las formas clásicas (75% de los afectados). Esta forma presenta una actividad enzimática por debajo del 1% y se caracteriza por hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, natriuresis elevada

y niveles séricos disminuidos de aldosterona, con una elevada actividad de renina plasmática (ARP) y cociente ARP/aldosterona elevado. Clínicamente se caracteriza por un cuadro de deterioro progresivo en el recién nacido, con anorexia, falta de ganancia ponderal, decaimiento, diarrea, llantos, poliuria y vómitos. Estas manifestaciones podrían no ser evidentes hasta que las concentraciones de sodio sérico bajan de 125 mEq/L. Si no se reconoce el cuadro y no se instaura el tratamiento oportuno, evoluciona en poco tiempo a un cuadro grave de deshidratación hipotónica, shock y muerte en el contexto de una verdadera crisis addisoniana. En las niñas normalmente se detecta al nacer por la clínica, pero en los varones puede pasar desapercibida por no presentar alteraciones genitales, pudiendo tener consecuencias letales. En el recién nacido afectado, la insuficiencia de mineralocorticoides ocurre por insuficiente producción de aldosterona. La deficiencia grave de cortisol exagera los efectos sistémicos de la falta de aldosterona porque los glucocorticoides contribuyen a la contractilidad cardíaca, gasto cardíaco y regulación de la respuesta vascular a las catecolaminas.

La mayoría de los estudios recuperados no especifican el momento de **inicio de la sintomatología** de las crisis suprarrenales de las formas con pérdida salina, señalando que los neonatos debutan con clínica en las primeras semanas de vida sin concretar (26, 31-37). Solo dos trabajos informaron de forma concreta el momento en el que observaron los signos clínicos de la enfermedad, con una mediana de 15 días de vida del recién nacido tanto para hombres como mujeres (con un rango de 13-16 días)(38). En varones, otro estudio observó una mediana de 13 días de vida (rango: 6-39 días) (39).

Por tanto, estas crisis aparecen habitualmente cuando el recién nacido ya está en su domicilio, siendo los varones afectados los que presentan un mayor riesgo al no suscitar sospecha por no presentar genitales ambiguos. El diagnóstico de deficiencia de 21-OH no suele ser la primera consideración ante un recién nacido varón con hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica y deshidratación. Los vómitos y la diarrea asociados conducen a un diagnóstico de síndrome viral, gastroenteritis, estenosis pilórica o sepsis, con gran peligro para el paciente ya que se retrasa el inicio del tratamiento. La dificultad de este diagnóstico se refleja en la preponderancia de mujeres afectadas sobre los varones en prácticamente todas las series, indicando que algunos varones posiblemente fallecen sin diag-

nosticar. El grado de la virilización no guarda relación con la gravedad de la pérdida salina, pudiendo aparecer una crisis suprarrenal grave en una paciente con tan sólo una hipertrofia de clítoris.

- **Forma virilizante simple.**

Es la forma moderada-grave de la enfermedad. La actividad enzimática se sitúa por debajo del 10%, permitiendo que la mutación de la 21-OH produzca la cantidad de cortisol y aldosterona suficiente como para no desarrollar un síndrome pierde sal. Por tanto, el diagnóstico clínico depende del exceso de andrógenos por encima del bloqueo enzimático. Las niñas afectadas presentan trastorno de la diferenciación sexual en el momento del nacimiento, mientras que los niños pueden presentar signos de virilización (hiperpigmentación, pene elongado) o pasar desapercibidos inicialmente y presentar manifestaciones clínicas con posterioridad: aparición precoz de vello púbico, vello axilar, pene alargado, así como aceleración de la velocidad de crecimiento.

- **Forma no clásica o tardía.**

Esta forma no clásica o de comienzo tardío de HSC debida a deficiencia de 21-OH es la forma más leve de la enfermedad en la que pueden existir pacientes completamente asintomáticos. La virilización se inicia en la segunda infancia o edades peri o pospuberales. La actividad enzimática se sitúa entre el 20-50% y los síntomas clínicos son variables y se pueden presentar a cualquier edad, incluso tan temprano como a los 6 meses de vida. Generalmente los síntomas de hiperandrogenismo son pocos marcados, aunque variables desde únicamente acné (generalmente quístico) a clitoromegalia, oligomenorrea, alopecia de distribución masculina e infertilidad. La mayoría de las veces los síntomas de hiperandrogenismo aparecen peripuberalmente, coincidentes con el inicio de la adrenarquia. En la adrenarquia aumenta la actividad 17,20-liasa y, posiblemente, disminuye la 3-beta-hidroxiesteroide-dehidrogenasa, lo que favorece la producción suprarrenal de andrógenos. Si existe una deficiencia hereditaria de la 21-OH, la secreción peripuberal suprarrenal de andrógenos puede ser excesiva.

- **Forma críptica.**

Algunos pacientes, tanto varones como mujeres, pueden no manifestar síntomas de la enfermedad, aunque en ellos se demuestran

alteraciones bioquímicas comparables a los que tienen síntomas. Se denomina deficiencia de 21-OH críptica. El seguimiento longitudinal de estos casos, generalmente detectados como parte de un estudio familiar, o en programas de detección temprana, a menudo muestra que los signos de hiperandrogenismo aparecen posteriormente.

Al igual que en el documento realizado por avalia-t en el año 2004 (20) **este informe evalúa exclusivamente la HSC clásica por déficit de 21-OH.**

4.2.3. Epidemiología de la enfermedad

En general se informa que la incidencia anual de la HSC clásica varía entre 1:10-20 000 recién nacidos vivos, estimándose una prevalencia de portadores de la mutación de 1 de cada 60 individuos (heterocigotos) (27). En la forma con pérdida salina o síndrome pierde sal es sobre 1:13 300 y se da en el 75% de los casos de HSC. La frecuencia de la forma virilizante simple es de aproximadamente 1:40 000 recién nacidos y se da en el 25% de los casos. Las tasas son amplias con valores que dependen del área geográfica y de la etnia cribada: desde muy elevadas en dos poblaciones aisladas geográficamente, como los esquimales Yupic de Alaska (1:280 nacimientos) y en la isla francesa de La Reunión (1:2100), elevadas en Arabia Saudí (1:5000), en Brasil (1:7500) y en Filipinas (1:7000) o bajas en Nueva Zelanda (1:21 270). En Norte América, la incidencia es de 1/15 981, siendo menor en la población de origen africano que en la población blanca (1:42000 vs 1:15 500) (hispanos > indios americanos > raza blanca > raza negra > asiáticos). Tal y como señala el informe de avalia-t del año 2004 (20), las cifras publicadas de prevalencia/incidencia del déficit clásico de 21-OH varían en función de si el diagnóstico se realiza por sospecha clínica o si fue por cribado neonatal.

Los datos de incidencia procedentes de los programas de cribado neonatal se ajustan mejor a la realidad ya que muchos de los casos con HSC clásica con pérdida salina (principalmente varones) podrían no estar contabilizados al morir antes de ser diagnosticados de la enfermedad. En España, el cribado neonatal de la HSC clásica mostró una incidencia de 1:16 441 recién nacidos (40). En la tabla 2 se muestran los datos procedentes de los programas de cribado incluidos en el presente trabajo (apartado 4.3.2.).

Tabla 2. Incidencia de la HSC tomados de diferentes programas de cribado

| 1er autor, año (ref.) | País | Incidencia |
|--------------------------------|------------------------|------------|
| Chan, 2013 (32) | EE.UU. Colorado | 1:17 789 |
| Gidlöf, 2013 (41) | Suecia | 1:11 688 |
| González, 2013 (42) | Cuba | 1:15 931 |
| Botelho, 2012 (34) | Brasil. Minas Gerais | 1:19 939 |
| Coulm, 2012 (33) | Francia | 1:15 699 |
| Sarafoglou, 2012 (43) | EE.UU. Minnesota | 1:17 493 |
| Tajima, 2012 (44) | Japón | 1:19 160 |
| Votava, 2012 (45) | República Checa | 1:11 354 |
| Somboonithiphol, 2011 (35) | Tailandia | 1:5771 |
| Kaur, 2010 (46) | India. Chandigarh | 1:6813 |
| Loukas, 2010 (47) | Grecia | 1:22 500 |
| Gleeson, 2008 (48) | Australia | 1:18 034 |
| Gruñeiro-Papendieck, 2008 (36) | Argentina | 1:8937 |
| Cardoso, 2005 (49) | Brasil. Río de Janeiro | 1:6942 |
| Cavarzere, 2005 (50) | Italia (Noreste) | 1:21 380 |
| Varness, 2005 (51) | EE.UU. Wisconsin | 1:21 345 |

Se espera que la enfermedad afecte por igual a niños y niñas debido a su condición de enfermedad autosómica recesiva, no obstante, existe una diferencia en la presentación clínica dependiendo del sexo. Los varones que no presentan alteraciones genitales en el momento del nacimiento presentan un mayor riesgo de desarrollar una crisis suprarrenal y no ser diagnosticados ni tratados correctamente. Así una razón incrementada de niñas con respecto al de varones, puede ser una prueba indirecta de muertes no comunicadas por crisis suprarrenal. Un estudio de serie de casos retrospectivos, encontró que el 63% de los casos diagnosticados en áreas geográficas sin cribado, eran niñas (52).

4.2.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la mayor parte de los casos se realiza durante los primeros 30 días de vida. El **diagnóstico neonatal** se basa en la sintomatología clínica y en las pruebas de laboratorio.

- El diagnóstico clínico.** Se realiza principalmente por la aparición de los síntomas y signos clínicos. Teniendo en cuenta que una de las formas más frecuentes de presentación de la HSC por déficit de 21-OH es el pseudohermafroditismo femenino, y que el grado de virilización de los genitales externos es variable (desde una discreta hipertrofia del clítoris hasta unos genitales externos completamente masculinos), es importante clasificar este grado de masculinización de cara al tratamiento. La clasificación de Prader (figura 3) establece cinco grados de virilización (20). Por otra parte, es difícil diferenciar por la clínica las formas virilizantes simples de las formas no clásicas de la HSC. En los varones que no presentan pruebas de la forma con pérdida salina, podrían ser difíciles de asignar a la forma virilizante simple o la forma no clásica de la HSC. En áreas sin cribado neonatal, la edad de diagnóstico fue menor en niñas ($8,9 \pm 2$ días) en comparación con los varones ($23,4 \pm 9,8$ días) (52).

Figura 3. Clasificación de Prader.

| Grado de virilización | Aspecto de los genitales externos | Aspecto de corte anteroposterior | Aspecto desde abajo | |
|---|---|----------------------------------|---------------------|-----|
| Ligero | Hipertrofia de clítoris vulva pequeña | | | I |
| Intermedio | Clítoris muy hipertrofiado Seno urogenital | | | II |
| | | | | III |
| | | | | III |
| Intenso | Clítoris desarrollado como un miembro vini, meato uretral abocado en la cara inferior del clítoris hipertrofico. Ausencia de testículos (anorquidia) | | | IV |
| Extremo | Aspecto externo de genitales masculinos normales, ausencia de testículos en las bolsas | | | V |
| Aspecto normal al corte anteroposterior | | | | |

Fuente: tomado del informe de avalla-t 2004 (20).

El diagnóstico de laboratorio. Se realiza mediante la cuantificación de la 17-HOP en sangre, que presenta concentraciones elevadas en los casos de HSC. Normalmente, en las formas con pérdida salina y en las virilizantes simples esta concentración es más elevada que en los afectados con formas más leves de la enfermedad (27,29). Es necesario tener en cuenta que en los primeros dos-tres días de vida los niveles de 17-OHP pueden estar también elevados en los recién nacidos sanos.

La evaluación de estos recién nacidos comprende: historia clínica completa, examen físico, pruebas para la investigación de los genitales internos y glándulas suprarrenales, cariotipo o determinación del material cromosómico sexual (*fluorescence in situ hybridation*) y una rápida medición de la concentración de 17-OHP plasmática o sérica. Los prematuros necesitarían mediciones específicas de esta enzima debido a la elevada tasa de resultados FP. Los recién nacidos que presentan pérdida salina pueden no ser diagnosticados en los primeros días de vida incluso tras la medida de los electrolitos al nacimiento. Estos podrían diferenciarse de las formas virilizantes simples por la medición de una serie de electrolitos séricos, plasmáticos o de orina, la renina plasmática o renina directa y los resultados del análisis molecular del gen CYP21 (20). Este análisis se presenta como una opción prometedora de confirmación diagnóstica de la HSC y como prueba de segundo nivel en el cribado neonatal. Sin embargo, la necesidad de obtener un resultado de forma precoz en el cribado de la HSC hace que, a día de hoy, el análisis genético no sea viable como prueba de segundo nivel debido al tiempo de espera del resultado por la complejidad de análisis de este gen.

A diferencia de las formas con pérdida salina, solo el 83% de las formas virilizantes simples se detectan con el cribado básico de las mutaciones más recurrentes. Además, las mutaciones raras con una distribución local podría ser causantes de una menor eficacia del análisis genético (27). La genética molecular no es esencial para el diagnóstico pero puede ayudar a confirmar la base de la enfermedad, ayudar en el consejo genético y establecer el diagnóstico en casos inciertos.

Datos complementarios. La ecografía abdominal es muy útil para visualizar el útero, trompas y ovarios, de morfología normal en las pacientes con HSC. Además puede mostrar anomalías de las vías urinarias e hiperplasia de las suprarrenales, con frecuencia asociadas a la enfermedad.

4.2.5. Mortalidad y morbilidad

La información recuperada de la literatura que aporta información relevante para responder a este apartado se corresponde con un nivel de la evidencia media-baja (ver anexo 5: tablas de evidencia).

La tasa de mortalidad para los niños con HSC con pérdida salina no detectados a través del cribado neonatal no es fácil de determinar, algunos documentos informan de tasas del 4-11,9% (26, 29). En las formas con pérdida salina y tras crisis suprarrenales se han observado daños cerebrales permanentes, puntuaciones cognitivas bajas y discapacidad en el aprendizaje. Sin el tratamiento adecuado se produce una virilización postnatal en las niñas y una pubertad precoz o pseudoprecoz en niños. Los niños y algunas niñas con la forma virilizante simple son diagnosticados tarde, cuando ocurren los signos de virilización, de pubertad precoz o de crecimiento acelerado, que puede dar lugar a una baja estatura (por una acelerada maduración ósea). El descubrimiento tardío de la asignación incorrecta de sexo en niñas causa un elevado estrés tanto a la familia como a los pacientes (29).

Respecto a la comorbilidad asociada a la HSC, una serie de casos retrospectiva estudió **las crisis suprarrenales** (definidas como: estado agudo de deterioro de la salud que requiere administración intravenosa de glucocorticoides e ingreso hospitalario) en adultos con HSC clásica (50 hombres y 72 mujeres con una media de edad de 35 años) (53). Los pacientes fueron entrevistados y se revisaron las historias clínicas, el cuestionario reveló una frecuencia de 5,8 crisis/100 pacientes-año. Estas crisis se desencadenaban con más frecuencia por infecciones con fiebre (29%), particularmente infecciones gastrointestinales (17%) y del tracto urinario (5%); intervenciones quirúrgicas (14%), estrés emocional (8%) y ejercicio físico agotador (7%). Las crisis suprarrenales fueron más frecuentes en las formas con pérdida salina con déficit de 21-OH que en las formas virilizantes simples (8,8/100 pacientes-año vs 2,5/100 pacientes/año) ($p=0,002$) y sin diferencias entre mujeres y hombres. La mayoría de las crisis ocurrieron durante el primer año de vida (31%) de las cuales el 67% fueron crisis iniciales de las formas pierde sal que conllevaron al diagnóstico de la enfermedad. El 70% tuvo lugar durante los primeros 10 años, y solo el 20% fueron observadas en la edad adulta (>18 años). Estos datos evidencian que las crisis suprarrenales son un problema clínico importante en la HSC clásica con déficit de 21-OH, a lo largo de toda la vida, pero sobre todo en la infancia. La adaptación específica a la edad y la prevención de la repetición de las crisis, podría ayudar a reducir la morbilidad debida a estas crisis suprarrenales.

Las **características clínicas** como la altura, obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, densidad ósea, hirsutismo e hiperplasia de restos suprarrenales en los testículos (TART) fueron analizadas en niños y adultos por una serie de casos (n=244 casos, 183 forma clásica y 61 no clásica) (54). La altura media en los adultos fue menor en el grupo de la HSC clásica comparada con la no clásica ($p=0,015$); en un tercio de los pacientes se observó obesidad, independientemente del genotipo, la hipertensión arterial fue más elevada en las formas clásicas ($p\leq 0,01$), en edad pediátrica está asociada a la supresión de la actividad de la renina plasmática ($p=0,001$). La resistencia a la insulina fue común en niños y adultos con HSC clásica (27% y 38% respectivamente), el 18% de los adultos presentó síndrome metabólico. Ambas formas presentaron bajos niveles de vitamina D (61%) y el 37% de los adultos con baja densidad ósea. El hirsutismo fue más común en mujeres con formas no clásicas que en las clásicas (59% vs 32%). La TART se observó en los varones con formas clásicas en el 33% de los niños y en el 44% de los adultos. También en adultos (n=101), un estudio de seguimiento investigó la frecuencia de TART y anomalías suprarrenales (55) y se observó su asociación con el género, gravedad de la enfermedad y el nivel hormonal. La TART ocurrió solo en la forma pierde sal y se observó en el 57% de esos varones. En estos pacientes se observó una elevada frecuencia de tumores suprarrenales, principalmente mielolipomas y TART (asociado a infertilidad) en la forma pérdida sal. Es importante que los clínicos estén en alerta en cuanto a los tumores suprarrenales benignos y los testiculares ocurren de forma frecuente en el déficit por 21-OH. Además, estos hallazgos parecen reflejar una inapropiada terapia con glucocorticoides, lo que sienta las bases para las nuevas terapias fisiológicas.

Una serie de casos retrospectiva (n=73) observó que el 9% de los niños con HSC presentaba hipertensión y hipocalemia que causa debilidad muscular (56). El 69% de las niñas desarrolló anomalías de los genitales externos, el 36% de ellas fueron incorrectamente asignadas como varones y el 74% recibieron cirugía reparadora. La pubertad precoz se observó en el 23% de los varones y en el 13% de las niñas. Los datos indicaron que los recién nacidos con el desarrollo anómalo de los genitales externos deberían ser diagnosticados lo antes posible para minimizar las complicaciones médicas, psicológicas y sociales. Este estudio presenta un sesgo importante debido a la consanguinidad existente en la población estudiada.

En mujeres adultas la HSC puede tener efectos importantes sobre el patrón de menstruación, fertilidad y embarazos. Un estudio de casos y controles (n=62 mujeres de entre 18-63 años con HSC y n=62 controles) observó que la tasa de embarazos y partos fue menor en las mujeres con HSC

($p < 0,001$ y $p < 0,0056$ respectivamente) y que la gravedad de la mutación del gen de la deficiencia de 21-OH estuvo correlacionada con el bajo número de nacimientos. No se encontró diferencia entre los grupos en cuanto a la menarquía y la edad del primer embarazo. Los embarazos fueron normales, pero se observó un incremento de la diabetes gestacional en las pacientes con HSC ($p < 0,0024$). Los niños nacieron con peso normal y sin malformaciones y con un desarrollo social e intelectual normal a largo plazo. El número de varones nacidos fue menor en el grupo de mujeres con HSC con un 25% frente al 56% entre los controles ($p < 0,016$). Finalmente encontraron que las mujeres con HSC presentaron más comorbilidades durante la menopausia (57).

La **morbilidad psiquiátrica** fue analizada por algunos de los estudios localizados, tanto en niños (58, 59) como en adultos (60). Una entrevista a 54 niños con HSC (21 niñas y 33 varones) (8-18 años) reveló que el 44,4% de los pacientes con HSC podrían presentar al menos un diagnóstico psiquiátrico a lo largo de su vida. Las morbilidades psiquiátricas más comunes en varones con HSC fueron el trastorno de hiperactividad por déficit de atención y la ansiedad por separación, ambos con un 18,2%, siendo significativamente superior en varones sanos ($p < 0,01$). Las niñas con HSC solo presentaron mayor tasa en el desorden de ansiedad en relación con las niñas adolescentes sanas ($p < 0,02$). Estos datos sugieren que en los niños con HSC se debería realizar una evaluación rutinaria para los desórdenes psiquiátricos y del comportamiento. El asesoramiento a los padres podría ayudar a reconocer los síntomas y prevenir complicaciones futuras (58). Otra serie de casos investigó las manifestaciones psiquiátricas en mujeres jóvenes (edad: $15,3 \pm 5,6$ años) (59) y observó diferentes trastornos como fobias sociales o de identidad de género, siendo necesaria la intervención psiquiátrica. Sin embargo hay que señalar que este estudio estuvo basado en un número muy bajo de pacientes ($n=11$).

Un estudio de casos ($n=253$ con HSC) y controles ($n=25\ 300$) en varones adultos informó que la morbilidad psiquiátrica (desórdenes psiquiátricos, suicidio y abuso de sustancias como el alcohol y otras drogas) estaba incrementada en los casos frente a los pacientes control. Sin embargo no se observó en las formas más graves de la enfermedad, quizás porque son detectadas y tratados antes que las formas leves (diagnóstico más tardío). En aquellos nacidos antes de la introducción del cribado neonatal de la enfermedad, el porcentaje de suicidios y algunas enfermedades psiquiátricas fue significativamente mayor en el grupo con HSC, con una tendencia incrementada en los desórdenes de personalidad. En aquellos nacidos después del cribado, solo los desórdenes psicóticos fueron significativamente mayores

en el grupo con HSC, con tendencia incrementada de abusos de sustancias (drogas y/o alcohol). Los autores señalan que estos resultados podrían deberse a que la cohorte no cribada presentaba una edad mayor (61).

A día de hoy, en el Reino Unido no se realiza el cribado neonatal de la HSC; un seguimiento de los datos de la Unidad de Vigilancia Pediátrica de este país, describió la presentación clínica tardía y las secuelas de los niños diagnosticados después del año de edad (n=58). Observaron que cada año se diagnosticaban 30 niños (entre 1-15 años) de HSC, dos tercios en edad escolar de primaria presentaban caracteres sexuales secundarios prematuros, el 57% tenían edad ósea avanzada y el 25% de las niñas presentaban virilización (62).

4.2.6. Tratamiento

El manejo de la HSC no es sencillo y su práctica clínica varía ampliamente dependiendo, además, de la edad. Durante la infancia se centra en conseguir un adecuado crecimiento y desarrollo, mientras que en los adultos el objetivo es prevenir complicaciones a largo plazo como la obesidad, osteoporosis, y el síndrome metabólico (54). Además, es una enfermedad crónica que requiere tratamiento a largo plazo y se basa en la terapia sustitutiva con glucocorticoides y mineralocorticoides. Todos los pacientes con déficit clásico de 21-OH deben tratarse con glucocorticoides ya que así se suprime el exceso de secreción de CRH y ACTH, y se reduce el exceso de esteroides sexuales de origen suprarrenal. En los casos en que se presenta insuficiencia suprarrenal aguda será necesario un manejo hidroelectrolítico muy específico junto con corticoterapia intravenosa a dosis más elevadas.

El tratamiento de la HSC se sustenta en los siguientes pilares, que se comentan a continuación de forma resumida:

1. **Frenar la hipersecreción de ACTH y el hiperandrogenismo concomitante:** el tratamiento a partir del nacimiento, se realiza con hidrocortisona (10-20 mg/m²/día repartidos en dos o tres dosis) de forma continuada y durante toda la vida del paciente, esto corrige la fisiopatología subyacente del trastorno, el déficit de cortisol. Se recomienda aumentar la dosis en los períodos de estrés o cuando disminuya la ingesta de sal. La monitorización de los niveles de 17-OHP y de androstenodiona constituyen los mejores parámetros para controlar la eficacia de este tratamiento. La GPC de la Sociedad de Endocrinología de EE.UU. (27) recomienda mantener la terapia con hidrocortisona oral en pacientes en crecimiento con

HSC clásica y no se recomienda su toma en suspensión oral y el uso crónico de glucocorticoides potentes.

2. **Evitar la pérdida salina:** en los casos de déficit grave de 21-OH asociado con pérdidas salinas o elevación de la actividad plasmática de la renina, está indicado el tratamiento con mineralocorticoides. En estos pacientes es útil la vigilancia de la renina plasmática para controlar el tratamiento sustitutivo. Las crisis con pérdida salina se presentan generalmente en el periodo neonatal y en los pacientes ya diagnosticados en situación de estrés o de enfermedad intercurrente, y requiere tratamiento electrolítico apropiado y aumentar la dosis de hidrocortisona, que debe administrarse por vía intravenosa (20). La GPC de la Sociedad de Endocrinología de EE.UU. recomienda que todos los pacientes con HSC clásica sean tratados con fludrocortisona y con suplementos de cloruro sódico en el periodo neonatal y en la infancia (27).
3. **Aumento de dosis.** Se recomienda el aumento de dosis de glucocorticoides en caso de fiebre ($>38,5^{\circ}\text{C}$), gastroenteritis con deshidratación, cirugía con anestesia general y trauma grave. No se recomienda en caso de estrés emocional y psicológico, en caso de enfermedad leve o antes de realizar ejercicio físico (27).
4. **Corrección quirúrgica.** La cirugía genital de los recién nacidos con genitales ambiguos es compleja y no está exenta de controversia. Conlleva la realización de la genitoplastia feminizante con la reducción del clítoris y la vaginoplastia. La corrección quirúrgica de los genitales externos debe efectuarse lo antes posible, ya que los enfermos correctamente tratados son fértiles. El objetivo es la corrección completa de los genitales externos antes de los 18 meses de edad. Debe tenerse en cuenta que si el diagnóstico se realiza después de los tres años de edad, la asignación de sexo sólo se debe modificar después de valorar cuidadosamente las características psicosexuales del paciente. El *Joint European Society for Paediatric Endocrinology* y la *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*, recomiendan que la cirugía debería realizarse en niñas virilizadas con HSC clásica a la edad de 2-6 meses, ya que técnicamente es más sencillo que en edades más avanzadas. Un argumento en contra de la cirugía es que algunas causas raras de ambigüedad genital, presentan poca repercusión sobre la identidad psicosexual, pero este aspecto no ha sido comunicado en mujeres con HSC. En general, en niñas y mujeres con HSC identificadas como del sexo femenino, la cirugía feminizante en el periodo neonatal sigue siendo la práctica habitual (25). La GPC de la Sociedad Endocrinología de EE.UU.

sugiere que en niñas con virilización grave (estadio de Prader ≥ 3), la reconstrucción perineal y del clítoris debería ser considerada en la infancia y realizada por cirujanos cualificados, con experiencia y en centros especializados (27).

5. **Apoyo psicológico** para los pacientes afectados y sus familias. Se debería realizar una evaluación rutinaria de los desórdenes psiquiátricos y del comportamiento. El asesoramiento a los padres podría ayudar a reconocer los síntomas y prevenir complicaciones futuras (58).

El manejo de los niños con HSC clásica durante el periodo neonatal es un reto ya que dos tercios presentan pérdida salina. Los recién nacidos son particularmente vulnerables a la hipovolemia, hipoglucemia y a las alteraciones electrolíticas y en niños con HSC se observa un incremento de la mortalidad. A pesar del tratamiento hormonal, y de las indicaciones a los padres, aproximadamente el 8% de los afectados presentan hipoglucemia en los primeros años de vida. Estos riesgos han llevado a algunos profesionales a tratar a los neonatos con dosis más elevadas de hidrocortisona, aunque no existen pruebas de que dosis más elevadas protejan frente a la hipoglucemia. Tampoco se conocen las complicaciones que puedan ser potencialmente mortales, y donde, probablemente la deficiencia de adrenalina juega un papel importante. Un estudio señaló que el manejo con dosis excesivas de glucocorticoides durante los dos primeros años de vida es un factor de riesgo para una estatura baja en la edad adulta. La dosis de hidrocortisona en neonatos no debería superar los 25mg/m² por día, y el manejo debería ser guiado por la monitorización del peso y de la talla, junto con mediciones de la concentración de los esteroides suprarrenales, actividad de la renina plasmática, y las concentraciones de electrolitos. Al igual que en niños de más edad, el objetivo terapéutico en neonatos debería ser la administración de la dosis más baja de corticoides a la cual se logren concentraciones aceptables de hormonas suprarrenales corticales y una tasa aceptable de crecimiento lineal (25).

En niños con HSC no tratados, un estudio observó que el patrón de crecimiento precoz presentaba una correlación lineal positiva entre la edad de diagnóstico y la edad de maduración ósea ($r=0,7$; $p<0,05$). Estos autores señalaron que en niños con la forma virilizante simple no tratados, la velocidad de crecimiento no estaba incrementada de forma rotunda en los primeros seis meses de vida, lo que indicaría que a esta edad son relativamente insensibles a los andrógenos. A partir de esta edad la velocidad se incrementa considerablemente y el aumento de andrógenos conlleva a una aceleración de la maduración ósea. Por tanto, se podrían administrar dosis más bajas de

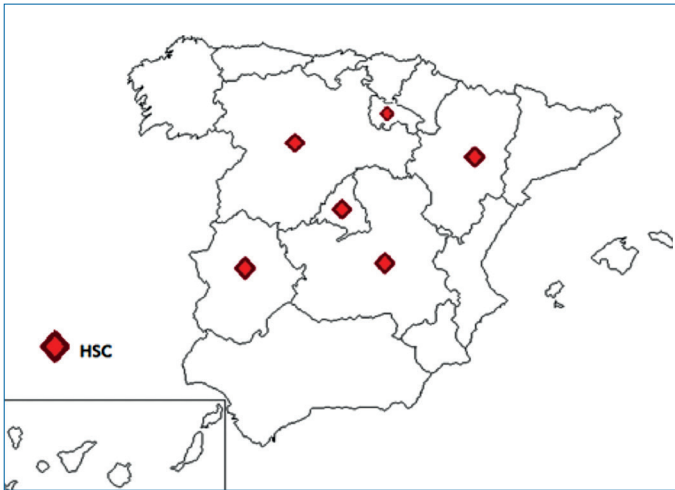
hidrocortisona durante los primeros 6 meses de vida. Estos datos deben ser tomados con cautela ya que están basados en un número muestral reducido (n=13 varones) (63).

- **Nuevas terapias.** Como tratamiento farmacológico alternativo, se está estudiando el bloqueo del exceso de producción de los esteroides sexuales que permitan el uso de bajas dosis de glucocorticoides. Otras alternativas en desarrollo son las terapias génicas, con las que se pretende corregir el defecto genético que produce la deficiencia de la 21-OH para reestablecer el correcto funcionamiento adrenocortical. Otras opciones podrían ser el trasplante de células o tejido suprarrenal, o a través de células madre. Actualmente son considerados terapias experimentales y por el momento no se recomienda su uso (25).
- **Tratamiento prenatal.** Se recomienda que siga siendo experimental, en el entorno de ensayos clínicos hasta que los riesgos y beneficios de este tratamiento pueda ser definido de forma más precisa (27).
- **Monitorización.** La GPC de la Sociedad Endocrinología de EE.UU. (27) recomienda una monitorización periódica hormonal y que no se suprima totalmente la secreción de esteroides suprarrenales endógenos para evitar efectos adversos por sobretratamiento. Así como un seguimiento regular del peso, estatura así como exámenes físicos. La evaluación anual de la edad ósea se sugiere a partir de los dos años.
- Se recomienda la monitorización en todos los pacientes tratados con glucocorticoides por aparición del síndrome iatrogénico de Cushing. No se recomienda la evaluación rutinaria de la densidad ósea en niños ya que la osteopenia y la osteoporosis son raros en niños con HSC. No obstante podría ser considerada en pacientes sujetos a tratamiento crónico con altas dosis de glucocorticoides o que han sufrido fracturas importantes. La realización de pruebas de imagen de la glándula suprarrenal debería ser reservada para aquellos pacientes con un curso bioquímico o clínico atípico (27).
- El **pronóstico** de la enfermedad, siempre que no se suspenda la medicación y se efectúen controles periódicos para el seguimiento clínico y el ajuste de dosis, es muy favorable pudiendo llevar una vida normal (20).

4.3. Cribado neonatal de la enfermedad

La HSC empezó a cribarse en los recién nacidos hace unos 30 años, y hoy en día se realiza en más de 20 países alrededor del mundo. En España, la HSC se criba en seis CC. AA.: Aragón, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Extremadura, La Rioja y Madrid (información facilitada por la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (figura 4).

Figura 4. Cribado neonatal de la HSC en España.



Fuente: elaboración propia.

El cribado de esta enfermedad se fundamenta en:

- la posibilidad de evitar la muerte precoz en recién nacidos debido a una crisis suprarrenal por la forma clásica de la HSC en las primeras semanas de vida.
- evitar la incorrecta asignación de sexo en niñas con genitales externos ambiguos.
- prevenir el déficit intelectual en aquellos que sobreviven a dicha crisis.

Para lograr estos objetivos es imprescindible que en el proceso del cribado neonatal no se demoren los resultados definitivos y que el diagnóstico

de la enfermedad se realice de forma precoz antes de que los casos sean detectados por su sintomatología clínica.

4.3.1. Prueba de cribado

Todos los trabajos recuperados señalan como prueba inicial de cribado la cuantificación de la 17-OHP en una muestra de sangre extraída del talón del recién nacido. Una concentración elevada de este metabolito es un marcador del déficit de la enzima 21-OH. La información localizada es, en general, de baja calidad. Para dar contestación a este apartado se han empleado las revisiones sistemáticas recuperadas, incluida la realizada por avalia-t en 2004 (20, 25, 26, 28) y la GPC de la Sociedad de Endocrinología de EE.UU. basada en la evidencia (27).

- **Toma de la muestra.** Se emplea una muestra de sangre de talón recogida en papel absorbente, al igual que para el cribado neonatal de otras patologías. De esta manera, en cuanto a la toma de la muestra, el cribado de la HSC podría integrarse un programa de cribado neonatal. En la HSC la concentración de 17-OHP puede variar dependiendo del momento en que se recoja la muestra, por tanto, este es un parámetro importante a tener en cuenta. Por general se recomienda que sea extraída al tercer día de vida y que nunca debe realizarse más allá del séptimo (20). Con la toma de la muestra a las 72 horas de vida se podrían obtener los resultado sobre los 10 días de vida del recién nacido, lo que permitiría detectar a la mayor parte de los neonatos con HSC antes de la aparición de la crisis salina y administrar la terapia apropiada. En algunos programas (Colorado; EE.UU.) se realiza una segunda etapa de cribado con una segunda extracción de sangre entre los días 8-14 de vida para detectar los FN. Según los resultados de este programa el empleo de una única etapa podría perder hasta el 30% de los casos de HSC clásica (32).

- **Métodos de determinación analítica.**

Existen diferentes protocolos para la determinación analítica de la 17-OHP en la muestra de sangre seca. En general se emplea un protocolo en una etapa, en donde la 17-OHP puede cuantificarse mediante una primera prueba de cribado; repetir esta prueba en los positivos en la muestra inicial de sangre (duplicado); repetirla en una muestra tomada días más tarde (rellamada); o emplear una prueba analítica diferente en los positivos en la muestra inicial de sangre, que sería una prueba de segundo nivel (64). En otros pro-

gramas se realiza un cribado en dos etapas (una primera prueba inicial a todos los recién nacidos y una segunda prueba (que puede ser la misma o no) en una nueva muestra de sangre tomada días más tarde a todos los recién nacidos).

- **Primera prueba de cribado.** Para la cuantificación de la 17-OHP se utilizan diferentes técnicas como el radioinmunoanálisis (RIA), enzimoimmunoanálisis (ELISA) o fluoroimmunoanálisis (FIA). Actualmente, tanto el RIA como el ELISA han sido sustituidos casi completamente por el DELFIA® (*Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay*) procedimiento de fluoroinmunoanálisis a tiempo retardado.

El análisis de la 17-OHP en sangre en el periodo neonatal es difícil debido a la elevada probabilidad de interferencias por esteroides relacionados, como la 17-hidroxipregnenolona, que se produce en la zona suprarrenal fetal activa. Además, al interpretar estas pruebas hay que tener en cuenta que los niveles de 17-OHP pueden estar más elevados al nacimiento en niños sanos, decreciendo rápidamente en los primeros días de vida. Por el contrario, en los recién nacidos afectados se incrementa a medida que pasa el tiempo. Por tanto, la exactitud diagnóstica es pobre en los dos primeros días de vida lo que constituye un problema en los recién nacidos en los que la toma de muestra se realiza en este periodo. Además, la secreción de la 17-OHP puede estar incrementada por otros motivos, como el estrés, prematuridad, enfermedades concomitantes o por una deficiencia subyacente de la 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa. Las elevadas tasas de FP se observan principalmente en recién nacidos enfermos y/o pretérmino. Para disminuir el elevado número de FP una opción es emplear puntos de corte más elevados.

Uno de los principales retos a la hora de cuantificar la 17-OHP, es que no existen valores estándar aceptados de forma universal en la estratificación de los recién nacidos. Antes de iniciar un programa se deberá realizar un estudio piloto en el que se observen y analicen todos los puntos para posteriormente emplear los que mejor se ajusten al contexto del programa de cribado. La mayoría de los laboratorios de EE.UU. emplean puntos de corte ajustados por el peso al nacer. Sin embargo, parece que la especificidad del cribado neonatal mejora con el empleo de la estratificación de los neonatos por su edad gestacional, más que por el peso, ya que los niveles de 17-OHP están mucho más relacionados con la edad gestacional. De

hecho en programas que emplean esta estratificación han obtenido mejores valores del VPP. Por otra parte, algún estudio ha observado que el tratamiento antenatal con corticosteroides (empleado para la maduración pulmonar en fetos con riesgo de nacimiento prematuro) podría reducir los niveles de 17-OHP. Se recomienda que en estos niños se realice una repetición del test después de varios días de vida (27).

Para lograr una sensibilidad adecuada, los puntos de corte para la 17-OHP se deberían fijar lo más bajos posibles para obtener aproximadamente un 1% de positivos de todas las pruebas (65). A pesar de una elevada exactitud de la prueba y suponiendo una baja prevalencia de la HSC (1/10 000) solo 1 de cada 100 recién nacidos con un resultado positivo tendría la enfermedad (27). Muchos de los costes del seguimiento de los falsos positivos se podrían reducir incluyendo una prueba de segundo nivel.

La GPC de la Sociedad de Endocrinología de EE.UU. recomienda la estandarización de la primera prueba de cribado con una técnica analítica común, que siga unas normas estrictas y estratificadas por la edad gestacional (27).

- **Prueba de segundo nivel.** Muchos de los costes del análisis y seguimiento de los resultados positivos podrían ser evitados con una prueba de segundo nivel. El objetivo sería por una parte incrementar la especificidad y el VPP del cribado de HSC (identificando a los neonatos con niveles elevados de 17-OHP debida a otras causas) y por otra disminuir el número de FP y eliminar la necesidad de repetir la toma de muestra de sangre debido a resultados erróneos (27). Para la prueba de segundo nivel se han propuesto tanto métodos bioquímicos como de genética molecular.
- **Bioquímicos.** Las limitaciones del inmunoensayo para la 17-OHP son principalmente las elevadas concentraciones existentes en neonatos prematuros, enfermos o con estrés por diversas causas, así como la falta de especificidad de algunos anticuerpos para la 17-OHP. El cribado neonatal de la HSC presenta un VPP bajo comparado con otras metabolopatías cribadas en los recién nacidos (ver tabla 4). Con la finalidad de obtener mejores resultados se ha incorporado la cromatografía líquida seguida de la espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) como prueba de segundo nivel. Esta técnica permite obtener el perfil

de otros esteroides a mayores del 17-OHP, y emplea la suma de los niveles de 17-OHP y 21-deoxicortisol dividido por el nivel de cortisol, con lo que se pueden obtener valores elevados del VPP. Algún autor señaló que el ajuste de los puntos de corte de la 17-OHP basados en el peso al nacer o en la edad gestacional no disminuían de forma significativa la tasa de FP, y que mediante el LC-MS/MS se podría obtener el perfil de un número mayor de esteroides, como el cortisol y la androstenediona, siendo un método más exacto que el basado solo en los niveles de 17-OHP (66)

Uno de los puntos en contra del empleo rutinario del LC-MS/MS está relacionado con un tiempo de análisis elevado, lo que hace que no sea factible como primera prueba de determinación y que, a la fecha, no pueda reemplazar a los métodos de inmunoensayo. Si se mejorase el rendimiento del LC-MS/MS (menor tiempo por análisis) podría incluso ser empleado como primera prueba de cribado (27). De hecho, actualmente se están acortando los tiempos de análisis para hacer factible su uso como análisis rutinario (simplificación de la manipulación pre-analítica, etc.). Aunque todavía no se emplea en programas de cribado, se han comunicado tiempos de 1,25 minutos con una metodología sencilla mediante UPLC-MS/MS para el perfil de varios esteroides que además no está afectada por reacciones cruzadas como es el caso del inmunoensayo (67). Además, como prueba inicial, esta técnica podría detectar los casos perdidos por inmunoensayo, independientemente del peso al nacer (67-69).

En EE.UU., la Academia Nacional de Bioquímica Clínica concluye que el MS/MS es una tecnología universal prometedora para la identificación de errores congénitos del metabolismo (60).

- **Genética molecular.** Las mutaciones del gen CYP21A2 pueden ser detectadas en la misma muestra de sangre tomada del talón del recién nacido. Actualmente este método todavía está en desarrollo y no existen estudios de su empleo como prueba rutinaria de cribado. En comparación con la LC-MS/MS, el genotipado es más caro y solo se centra en un único gen: CYP21A2, con lo que no sería útil en otras deficiencias enzimáticas que causan HSC (68).

En España, la HSC se criba cuantificando los niveles de 17-OHP utilizando un fluoroinmunoensayo a tiempo retardado (DELFLIA®). La incidencia comunicada para las formas con pérdida salina y virilizante fue de 1:16 441 desde el inicio de del cribado hasta el año 2012 (4). Los puntos de corte empleados en nuestro país para los niveles de la 17-OHP están entre 10-30 ng/mL (30,2-90,6nmol/L), ≤ 15 nmol/l en recién nacidos a término y en prematuros o con bajo peso al nacer el punto se establece en < 50 ng/mL (< 151 nmol/L) (40). En 14 centros (78%) se realiza una extracción única de sangre a partir del 2-3^{er} día, válida para la HSC, con una media de 10,9 días (percentil 5: 7,3-percentil 99: 15,9) para la obtención del resultado de esta patología (4).

La AECNE (Asociación Española de Cribado Neonatal) recomienda para la HSC la determinación de la 17-OHP, con ajuste de los puntos de corte estratificados por semanas de gestación y sexo (40). En este sentido, cada laboratorio de detección precoz deberá establecer los percentiles y puntos de corte para su población diana.

La GPC de la Sociedad de Endocrinología de EE.UU. (27) recomienda que los neonatos con resultados positivos sean seguidos de acuerdo con los protocolos específicos de su región y destaca que los puntos de corte para el cribado deberían ser obtenidos empíricamente ya que varían según el laboratorio y prueba de determinación analítica. Unos niveles ligeramente elevados de la 17-OHP en la primera prueba de cribado podrían justificar la realización de una prueba de segundo nivel en la misma muestra de sangre, mientras que niveles moderadamente elevados podrían requerir la repetición de la muestra de sangre en papel absorbente. Valores elevados y signos inminentes de crisis justifican una evaluación urgente; en estos casos se obtendrían electrolitos séricos y niveles de 17-OHP (LC-MS/MS). Si los niños manifiestan signos clínicos de insuficiencia renal y/o anomalía en los electrolitos, se debe remitir al especialista para el correcto manejo del neonato.

4.3.2. Características de los diferentes programas de cribado de la HSC

El informe de avalia-t del año 2004 (20) señaló que los estudios localizados sobre los programas de cribado neonatal de la HSC que comparaban la detección de la enfermedad a través del cribado frente a la detección clínica mostraron un mayor número de niños diagnosticados en la población cribada y/o un adelanto en el momento del diagnóstico de la enfermedad y en consecuencia en el inicio del tratamiento. Se observó la existencia de discrepancias sobre el protocolo más adecuado para el desarrollo del programa

de cribado neonatal. Entre otros, los puntos más críticos fueron el umbral de 17-OHP por encima del cual el resultado sería considerado anormal, el momento de la toma de la muestra o la conducta a seguir ante un resultado positivo en la prueba de cribado. Estos aspectos son de especial relevancia en los recién nacidos prematuros y/o de bajo peso. En la mayor parte de los programas de cribado la técnica de análisis utilizada fue el DELFIA. En el momento de realización de dicho informe, ninguno de los programas empleaba la técnica de espectrometría de masas en tándem.

La actualización de este informe, recuperó 18 estudios publicados que comunican los resultados de los programas de cribado neonatal de la HSC, el cual se realiza en la mayor parte de Europa, en todos los estados de EE.UU. y en un número creciente de países a nivel mundial (tabla 3). Al igual que en el anterior informe de *avalía-t*, estos trabajos son de baja calidad metodológica, de tipo descriptivo y solo aportan datos de la experiencia del programa en sí, como la prueba analítica empleada, puntos de corte, periodo de realización y casos detectados. Ninguno de los estudios localizados evaluó el efecto del cribado sobre las variables de resultado de efectividad o seguridad de forma directa. Solo algunos de los estudios recuperados compararon población cribada frente a no cribada (39, 48, 57, 61). Las tablas de evidencia de estos trabajos con el tipo de estudio, objetivos y conclusiones de los autores se muestran en el anexo 5.

- **Incidencia y detección de casos.**

En general, la mayor parte de los programas de cribado neonatal (35, 36, 46, 48, 50) señalaron que se detectan más casos por el cribado que mediante la clínica, lo que debería ser considerado como una prueba a favor de la posibilidad de incluir la HSC dentro de los programas nacionales de cribado neonatal, ya que se podrían estar perdiendo casos por muerte de HSC sin diagnosticar. Teniendo en cuenta que la HSC es una enfermedad con un patrón hereditario autosómico recesivo, se espera una proporción similar entre niños y niñas, sin embargo se informa de una detección de casos con una proporción incrementada de niñas con respecto a los niños cuando la detección se realiza por la clínica. Estos datos son una evidencia indirecta de mortalidad por HSC no diagnosticada entre los varones (39). Un estudio señala que solo el 33% de los niños con HSC tuvieron sospecha clínica de la enfermedad antes de los resultados del cribado (36), y en otro trabajo, en 5 de 6 recién nacidos (83%) afectados el diagnóstico se realizó solo tras el cribado (50). No obstante existen discrepancias al respecto, ya que los resultados de un

estudio sugieren que, en la forma con pérdida salina tanto los niños como las niñas son igualmente perdidos por la clínica y que el cribado mejoraría la detección de los casos en ambos sexos disminuyendo por tanto la mortalidad por crisis suprarrenal (41).

La incidencia fue variable, dependiendo principalmente del área geográfica cribada. En general, la tasa de detección fue de un caso por cada 11-21 000 recién nacidos (4,8-9,1/100 000), con valores elevados como el caso de Tailandia con 1:5771 (17,33/100 000), o relativamente bajos como en Colorado (EE.UU.) o Grecia con 1:24 766 (4,04/100 000) y 1:22 500 (4,44/100 000) respectivamente. En Colorado (EE.UU.) (32), se realiza un cribado en dos etapas. La realización de la primera etapa de cribado perdió el 28% de los casos de HSC clásica, lo que explica la baja tasa de detección, que aumentó a 1: 17 789 (5,62/100 000) al incorporar una segunda etapa de cribado (repetición de DELFIA®) en una nueva muestra de sangre de talón recogida a los 8-14 días de vida a todos los recién nacidos. Según los autores, la realización de la segunda prueba de cribado contribuye a la identificación de los casos clásicos perdidos por la primera prueba y sugiere la importancia de añadir una segunda etapa de cribado. Parece que los casos perdidos están relacionados con las formas moderadas de la HSC clásica más que con las formas graves con pérdida salina.

- **Resultados del cribado.**

Se obtuvieron entre los 7 y 13 días de edad (33, 36, 41, 42, 48, 50) y a los 20 y 39 días en los programas de Tailandia y Brasil, respectivamente (35) (69). Debido a que en el cribado de esta patología es crucial el diagnóstico y tratamiento precoz para prevenir la prevención de las crisis de pérdida salina que puede amenazar la vida en las primeras semanas de vida, los resultados del cribado deberían estar disponibles en la mayor brevedad posible. Se sugiere que el programa no debe tardar más de 7 días desde que recibe la muestra hasta que devuelve el resultado (20). En Francia un requisito imprescindible es que los resultados estén antes del día 12 de vida del recién nacido. En España, se informó de una media para la obtención del resultado de esta patología de 10,9 días (percentil 5: 7,3-percentil 99: 15,9) (4).

- **Participación.**

En general la participación de los programas implementados es elevada, con valores que oscilan entre el 80% del programa de Tailandia

(35) y el 99,9% del programa piloto del Noreste de Italia (50) de la población de recién nacidos. Cinco de ellos se correspondían con programas piloto (34, 46, 48-50) y el resto eran programas ya establecidos.

- **Protocolo de cribado y técnicas analíticas.**

La mayoría de los programas observados realizan una primera prueba de cribado en la muestra inicial de sangre de talón que es repetida en una nueva muestra de sangre en aquellos con un resultado positivo (rellamadas) (34-36, 41, 42, 45, 46, 48-51, 70, 71). Algunos realizan un cribado en el que incorporan una nueva prueba (técnica analítica) empleando la muestra de sangre inicial (prueba de segundo nivel) (31, 43, 44, 47).

De la búsqueda bibliográfica solo se recuperó un programa que sigue un protocolo en dos etapas, un primer cribado a todos los recién nacidos en la muestra inicial de sangre, con una segunda etapa en la que la misma prueba se realiza a todos los recién nacidos en una segunda muestra de sangre tomada con posterioridad (32). Por último, un único programa empleó una única prueba inicial (33).

En la primera prueba de cribado destaca el empleo de técnicas de inmunoensayo como el DELFIA[®], RIA[®] o ELISA[®] y sus modificaciones, que en muchos casos se repiten de nuevo en caso de realizar una rellamada. En ningún caso en esta primera fase se utilizaron técnicas como la LC-MS/MS que fueron reservadas para el análisis como prueba de segundo nivel de los resultados positivos. De los programas localizados, solo un programa llevado a cabo en Minnesota (EE.UU.) (43) ha incorporado esta técnica, sin embargo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados, con una tasa de FP alta, un VPP bajo. También informaron que la tasa de FN es más elevada de lo que se esperaba. Para mejorar el VPP, la técnica de HPLC fue utilizada como prueba de segundo nivel en Japón, aunque cabe destacar que los resultados fueron difíciles de interpretar ya que a lo largo del periodo de este estudio se emplearon varias técnicas, ELISA[®], DELFIA[®] y HPLC (44). Finalmente en Grecia se empleó el análisis genético como segunda prueba (47).

- **Momento de la toma de la muestra.**

Es importante ya que va a repercutir en los niveles de 17-OHP. Se recomienda que la muestra sea extraída al tercer día de vida y que

nunca debe realizarse más allá del séptimo (20). Los datos de los programas de cribado reflejan que el momento de la toma de la muestra oscila entre el primer día de vida (43) y el 14 (34). En la mayoría de los casos se observó que la edad de la toma de muestra se situó entre el 3^{er} y 5^o día de vida del recién nacido. En los programas que realizan dos extracciones de sangre, la toma de la segunda muestra se realizó entre el día 8 y 14 (32, 36, 42) (tabla 3).

Tabla 3. Características de los programas de cribado.

- Programas de cribado en una etapa

| Estudio 1 ^{er} autor, año (ref.) | País. Periodo de estudio | Población cribada. Cobertura | Edad de cribado | 1ª prueba de cribado | | Prueba de 2º nivel | | Rellamadas | | Nº Casos | Incidencia (casos/100 000) |
|--|--|------------------------------------|---|---|--|----------------------|----------------|-----------------------------------|---|-------------|-------------------------------|
| | | | | Técnica analítica | Punto de corte | Técnica analítica | Punto de corte | | | | |
| Gidlöf, 2013 (41) Gidlöf, 2014 (70) | Suecia 1986-2011 | 2 737 932 99,8% | 1986-2010: 3 ^{er} -5º día. 2010-2011: 2º día. | 1986-1990 RIA® 1991-2011 DELFINA® | Rangos basados en la edad gestacional (50-400nmol/L) | - | - | DELFINA® | 17-OHP (2ª muestra de sangre a los posi- tivos tomada una semana después de la primera). | 312 | 1:11 688 (8,55) |
| González, 2013 (42) | Cuba 2005-2010 | 621 303 >98% | 1ª prueba: día 6. Prueba 2º nivel: ±11 días. | UMELISA® (ultra- micro ELISA) | 17-OHP ≥55nmol/L | - | - | UMELISA® (ultramicro ELISA) | 17 OHP ≥40nmol/L (suero) (2ª muestra de sangre a los positivos). | 39 | 1:15 931 (6,28) |
| Botelho, 2012 (34) | Brasil. Minas Gerais 2007-2008 (estudio piloto) | 159 415 - | 8±14 días. Media 6 días. | UMELISA® (ultra- micro ELISA) | 17-OHP <80nmol/L Rangos basados en el peso al nacer. | - | - | UMELISA® (ultramicro ELISA) | 17-OHP >80nmol/L (2ª muestra sangre de talón de los positivos). | 8 | 1:19 926 (5,02) |
| Coulm, 2012 (33) | Francia. 1996-2003 | 6 012 798 - | 3 ^{er} -5º día. Media: 4º. día. | DELFINA® o RIA® | 17-OHP >80nmol/L | -* | - | -* | - | 383 | 1:15 699 (6,37) |

| Estudio 1 ^{er} autor, año (ref.) | País. Periodo de estudio | Población cribada. Cobertura | Edad de cribado | 1 ^a prueba de cribado | | Prueba de 2 ^o nivel | | Rellamadas | | N ^o Casos | Incidencia (casos/100 000) |
|---|---|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|---|--------------------------------|--|--|---|-------------------------|---|
| | | | | Técnica analítica | Punto de corte | Técnica analítica | Punto de corte | | | | |
| Sarafoglou, 2012 (43) | EE.UU. Minnesota 1999-2009 1 ^{er} protocolo: 1999-2004 2 ^o protocolo: 2004-2009 | 769 834 - | 1 ^{er} -2 ^o día. | 1999-2004: DELFINA® | 17-OHP Basados en el peso al nacer. | - | - | 1999-2004 DELFINA® (Solo en los casos dudosos) | 17-OHP Puntos de corte basados en el peso al nacer. (2 ^a muestra de sangre de talón en los dudosos). | 26 | 1er protocolo de cribado: 1:16 704 (5,99) 2 ^o protocolo de cribado: 1:17 493 (5,72) |
| | | | | 2004-2009 DELFINA® | 17-OHP Basados en el peso al nacer. | 2004-2009 LC-MS/MS | 17-OHP 17-OHP+D4A cortisol 11-deoxicortisol 21-deoxicortisol Puntos de corte adaptados según periodo (1 ^a muestra de sangre de talón en los resulta- dos positivos). | - | - | 34 | |

| Estudio 1 ^{er} autor, año (ref.) | País. Periodo de estudio | Población cribada. Cobertura | Edad de cribado | 1 ^a prueba de cribado | | Prueba de 2 ^o nivel | | Rellamadas | | N ^o Casos | Incidencia (casos/100 000) |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|--|---|---|-----------------------------------|--|----------------------------|---|-------------------------|-------------------------------|
| | | | | Técnica analítica | Punto de corte | Técnica analítica | Punto de corte | | | | |
| Tajima, 2012 (44) Morikawa, 2014 (31) [†] | Japón Sapporo 1982-2010 | 498 147 - | 4 ^o -6 ^o día. 0-3 ^{er} día a aquellos con sospecha de HSC. †† | ELISA†† DELFLIA® NeoDELFLIA HPLC | 17-OHP >percen- til 97 HPLC: 5,5ng/mL 2008-2010: aju- stados por edad gestacional§ | ELISA†† ELISA+HPLC HPLC | ELISA: media±3DS ELISA extrac: >7ngML ELISA cortisol: Di/F>0,8 HPLC>2,5ng/ mL (1 ^a muestra de sangre de talón en los resulta- dos positivos) | - | - | 26 | 1:19 160 (5,22) |
| Votava, 2012 (45) | República Checa 2006-2010 | 545 026 - | 2006-2009: 3 ^{er} -4 ^o día. 2009-2010: 2 ^o -3 ^{er} día. | AutoDELFLIA® o DELFLIA® | 17-OHP 20-200nmol/L Dependiendo del peso al nacer, toma de muestra y kit. | | | AutoDELFLIA® o DELFLIA® | (2 ^a muestra de sangre de talón en los dudosos). | 48 | 1:11 354 (8,81) |
| Somboon- nithiphol, 2011 (35) | Tailandia 2005-2088 | 5771 80, 74% | 2 ^o -3 ^{er} día (95% casos). | GSP neonatal 17-α-17-OHP kit®. | 17-OHP Puntos de corte ajustados a las muestras diarias, peso al nacer. | - | - | RIA® | 17-OHP en suero | 1 | 1:5771 (17,33) |

| Estudio 1 ^{er} autor, año (ref.) | País. Periodo de estudio | Población cribada. Cobertura | Edad de cribado | 1 ^a prueba de cribado | | Prueba de 2 ^o nivel | | Rellamadas | | N ^o Casos | Incidencia (casos/100 000) |
|---|---|------------------------------------|--|----------------------------------|---|--------------------------------|----------------|------------------------|--|--|---|
| | | | | Técnica analítica | Punto de corte | Técnica analítica | Punto de corte | | | | |
| Kaur, 2010 (46) | India Chandigarh 2007-2009 (Estudio piloto) | 6813 86,3% | 1 ^o -2 ^o día. | DELFI ^a | 17-OHP Puntos de corte ajustados a las muestras diarias, peso al nacer y edad gestacional. | - | - | DELFI ^a | 17-OHP Puntos de corte ajustados a las muestras diarias, peso al nacer y edad gestacio- nal. [‡] (2 ^a muestra sangre de talón en los positivos) | 1 | 1:6813 (14,68) |
| Loukas, 2010 (47) | Grecia 2007-2009 | 45 000 - | 3 ^{er} día. | DELFI ^a | 17-OHP >40nmol/L Rangos ajustados por edad y peso al nacer. | Análisis genético | - | - | - | 2 | 1:22 500 (4,44) |
| Gleeson, 2008 (48) | Australia 1995-1997 (Estudio piloto) | 185 854 - | 3 ^{er} -5 ^o día. | AutoDELFI ^a | 17-OHP <50nmol/L Rangos ajustados por peso al nacer. | - | - | AutoDELFI ^a | 17-OHP 50nmol/L (2 ^a muestra sangre de talón en los casos dudosos 50-199nmol/L). | Cribado: 12 No cribado: 18 | Criba- do:1:15 488 (6,46) No cribado: 1:18 034 (5,55) |
| Gruñeiro- Papendieck, 2008 (36) | Argentina 1997-2006 | 80 436 99% | 1 ^a prueba: 3 días. Prueba 2 ^o nivel: 14 días. | DELFI ^a | 17-OHP 40nmol/L | - | - | DELFI ^a | 17-OHP >90nmol/L (2 ^a muestra sangre de talón en los dudosos: 40-90nmol/L) | 9 | 1:8937 (11,19) |

| Estudio 1 ^{er} autor, año (ref.) | País. Periodo de estudio | Población cribada. Cobertura | Edad de cribado | 1 ^a prueba de cribado | | Prueba de 2 ^o nivel | | Rellamadas | | N ^o Casos | Incidencia (casos/100 000) |
|---|--|------------------------------------|---|----------------------------------|--|--------------------------------|----------------|-------------|--|-------------------------|-------------------------------|
| | | | | Técnica analítica | Punto de corte | Técnica analítica | Punto de corte | | | | |
| Cardoso, 2005 (49) | Brasil Río de Janeiro 1992-2000 (Estudio piloto) | 76 360 - | 2 ^o día-6 sema- nas. [§] | AutoDELFIA® | 17-OHP 10-15ng/mL Rangos ajustados por peso al nacer y edad gestacional.¶ | - | - | AutoDELFIA® | 17-OHP >10ng/mL (2 ^a muestra sangre de talón). | 11 | 1:6942 (14,41) |
| Cavarzere 2005 (50) | Italia (Noreste) 2001-2003 (Estudio piloto) | 128 282 99,9% | 3 ^{er} -5 ^o día. | DELFIA® | 17-OHP ≥30nmol/L Todos los recién nacidos | - | - | DELFIA® | 17-OHP ≥30 ≥50nmol/L (pre- término) (2 ^a Muestra sangre de talón en los caos con 2 positi- vos + suero) ⁺⁺ | 6 | 1:21 380 (4,68) |
| Varness, 2005 (51) | EE.UU. Wisconsin. 2000-2003 | 239 879 - | - | DELFIA® | En base al peso al nacer. | - | - | DELFIA® | En base al peso al nacer. | 8 | 1:21 345 (4,68) |

- Programas de cribado en dos etapas

| Estudio 1 ^{er} autor, año (ref.) | País. Periodo de estudio | Población cribada. Cobertura | Edad de cribado | 1 ^a etapa de cribado | | 2 ^a etapa de cribado | | Nº Casos | Incidencia (casos/100 000) |
|---|---------------------------------|------------------------------------|---|---------------------------------|---|---------------------------------|--|--|--|
| | | | | Técnica analítica | Punto de corte | Técnica analítica | Punto de corte | | |
| Chan, 2013 (32) | EE.UU. Colorado 2000-2010 | 693 751 94,4% | 1 ^{er} cribado: 3 ^{er} día. 2 ^o cribado: 8-14 días. | DELFINA® | 17-OHP Rangos basados en el peso al nacer.** (1 ^a muestra sangre de talón a todos los recién nacidos) | DELFINA® | 17-OHP Rangos basados en el peso al nacer. (2 ^a muestra sangre de talón en todos los recién nacidos) | 1 ^{er} cribado: 28 2 ^o cribado: 11 (a mayores) | 1 ^{er} cribado: 1:24 766 (4,04) 1 ^o y 2 ^o cribado: 1:17 789 (5,62) |

Las unidades de los puntos de corte son los referenciados por los artículos publicados.

Ver tabla 5. Niveles de 17-OHP en relación con edad gestacional y el peso de los diferentes estudios.

Rellamada: se toma una nueva muestra de sangre para análisis en los positivos de la primera prueba.

Prueba segundo nivel: se realiza una prueba analítica diferente a la inicial en los positivos, o dudosos, de la primera prueba.

* No queda claro el protocolo de cribado (rellamas, prueba de segundo nivel, etc.)

† Mismo programa. Solo aporta a mayores datos de rellamadas.

‡ No lo indican, pero parece un cribado selectivo. Varían la técnica a lo largo del periodo de cribado.

§ No aporta datos

|| Puntos de corte basados en el estudios de Olgemöller et al (72)

¶ Toma de muestras fuera del programa de cribado.

++ Se repite la prueba en la misma muestra de sangre en todos los positivos (duplicado)

- **Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y puntos de corte para la 17-OHP.**

El establecimiento de los puntos de corte óptimos de la 17-OHP para obtener la mejor relación de sensibilidad-especificidad ha sido el objetivo de muchos estudios ya que sus valores varían ampliamente en los diferentes programas de cribado. Esta variabilidad depende de diferentes factores como el método de determinación analítica empleado, la edad gestacional, el peso al nacer o el día de la toma de la muestra (edad posnatal). Incluso se han observado diferencias según el kit, los anticuerpos empleados en el análisis o el tipo de papel en la toma de la muestra. La gravedad de la enfermedad también puede afectar a los resultados del cribado, pudiendo alcanzarse sensibilidades del orden del 100% en los neonatos a término con HSC con pérdida salina pero para las formas moderadas de la enfermedad puede disminuir al 70% (73). Se recomienda, por tanto, que estos valores sean considerados y establecidos de antemano para cada programa de forma específica teniendo en cuenta sus características particulares.

Aunque el análisis de la 17-HOP en sangre de talón puede ser una herramienta efectiva para la detección precoz de la HSC por déficit de 21-OH, es una prueba con una elevada tasa de FP y con valores difíciles de interpretar. Los FP se asocian a la existencia de reacciones cruzadas con otros esteroides diferentes a la 17-OHP, y comparada con otras pruebas analíticas empleadas en el cribado de otras patologías, la determinación de la 17-OHP por inmunoensayo (RIA, DEFIA, ELISA, etc.) tiene una baja especificidad (depende del anticuerpo que se utilice).

La fiabilidad de cada programa se basa en la evaluación del porcentaje de FP (1-especificidad) y FN (1-sensibilidad). En algunos casos se prefiere elevar la especificidad a expensas de perder sensibilidad, como en el programa de Suiza (99,99% frente a 97% respectivamente).

- **Sensibilidad y especificidad.**

La sensibilidad y especificidad comunicadas por los programas de cribado neonatal para la HSC fueron buenas independientemente del protocolo. La mayoría de los programas comunicaron una sensibilidad con valores que oscilan entre el 73 y el 100% y una elevada especificidad con porcentajes alrededor del 100%. La sen-

sibilidad de la prueba va a depender en gran medida del punto de corte seleccionado en la primera prueba analítica: al disminuir el punto de corte aumenta la sensibilidad, pero aumenta también la probabilidad de que se incrementen los resultados falsos positivos. Una de las desventajas del análisis de la 17-HOP en sangre de talón mediante la prueba DELFIA® es su elevada tasa de FP.

Los programas de cribado informaron de tasas de FP del 0,057 al 0,57%, con porcentajes más elevados en los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer, comparado con aquellos a término (tabla 4). El LC-MS/MS empieza a emplearse como prueba de segundo nivel para reducir la tasa de FP como resultado de la medición de la 17-OHP (sobre todo en prematuros) (74). Al reducir el número de FP también se disminuye la carga del seguimiento clínico y la necesidad de realizar nuevas pruebas, (caso del protocolo con rellamada) reduciendo el estrés sufrido por las familias y por los profesionales que tienen que atender a los FP. En el programa de Minnesota (43) tras realizar una primera prueba de cribado a través del DELFIA®, incorpora como prueba de segundo nivel la técnica de LC-MS/MS. No encontraron diferencias significativas en la tasa de FP, pero señalan que la incorporación de la prueba de segundo nivel evitó repetir el cribado en las muestras dudosas.

Los datos aportados sobre los FN fueron escasos y destacar que en el cribado en dos etapas, la tasa de FN fue elevada con una única etapa (28,2%). Estos datos tienen que ser tomados en cuenta ya que nos hacen sospechar que con una única prueba se pueden estar perdiendo recién nacidos con HSC clásica y la incorporación de una segunda etapa puede mejorar los resultados del cribado (32). También en el programa de Minnesota (EE.UU.), al incorporar la prueba de segundo nivel, se detectó un 32,4% de FN comparada con el protocolo de primera prueba con rellamada (15,4) (43). Los VPN son elevados en todos los programas que aportan datos, con valores entorno al 100%.

- **Valores predictivos.**

La mejora del valor predictivo positivo (VPP) sin perder sensibilidad se puede lograr mediante la toma de una segunda muestra de sangre de talón en los resultados positivos de la primera prueba (rellamada). Esto ocurre tanto si se emplea la misma técnica analítica utilizada como primera prueba, o si se emplea una técnica diferente. Con la finalidad de mejorar el VPP, actualmente se han incorporado

al cribado otras técnicas de determinación analítica como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y el LC-MS/MS, aunque por ahora, pocos son los programas que las emplean y sus resultados no son del todo relevantes. En algunos programas incluso se ha incorporado el análisis genético como en Grecia (47) en el que se obtuvo un bajo porcentaje de FP (0,05). El análisis genético no se suele realizar de forma rutinaria por su elevado coste (75).

El programa de Colorado de EE.UU. (32) en el que se realiza un cribado en dos etapas, mejoró su VPP al introducir la segunda etapa, pasando del 0,4% de la primera etapa a un 8% de la segunda. De forma combinada, ambas etapas lograron un VPP del 6,8%. El programa de Francia (33) con el empleo de una única prueba de cribado, comunica un VPP total de 2,3%, que resulta elevada en los recién nacidos a término (30,1%), pero muy baja en los pretérmino (0,4%). Con el protocolo de rellamadas los valores también son variables, con porcentajes que oscilan alrededor del 1% (45, 48, 51), pudiendo llegar a en algunos casos hasta el 87% (49). Según el programa de Japón, la incorporación del HPLC como prueba de segundo nivel mejora el VPP obteniendo valores del 61,1% (31, 44). Sin embargo, el programa de Minnesota (EE.UU.) no observa mejoría al incorporar el LC-MS/MS (43).

La discrepancia en los valores del VPP, está causado principalmente por la variabilidad de la incidencia de la HSC y por el número de falsos positivos que el programa de cribado que deciden gestionar (51). En general se observa que el VPP es mejor en los recién nacidos a término que en los prematuros.

Los datos aportados deben ser tomados con cautela ya que los estudios localizados presentan una calidad metodológica media-baja con una serie de limitaciones y una gran variabilidad a la hora de comparar los resultados. La mayoría de ellos emplean diferentes técnicas con diferentes, con diferentes kits y puntos de corte en función del peso, o edad gestacional, etc. En los datos sobre la especificidad y sensibilidad, no se deja claro en base a qué resultados se toman los FP, VPP, etc. algunos toman de referencia los casos, otros las muestras, la tasa de rellamadas, etc. Muchos, además, varían los parámetros a lo largo del estudio o periodo de realización del cribado (puntos de corte, etc.) e incluso las técnicas empleadas.

| Tabla 4. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos. | | | | | | | |
|--|---|---|--|---|--|---|--|
| Estudio 1er autor, año. (ref.) | Protocolo de cribado | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | VPP (%) | VPN (%) | FP (%) | FN (%) |
| Gidlöf, 2014 (70) (Suecia) | Rellamada (DELFIGA® + DELFIGA®) | 84,3 | 99,9 | Total: 13,4 A término: 25,1 Pretérmino: 1,4 | Total: 100% | - | - |
| González, 2013 (42) (Cuba) | Rellamada (DELFIGA® + DELFIGA®) | 98,26 | - | 0,36 | - | - | - |
| Chan, 2013 (32) (EE.UU. Colorado) | Primer cribado DELFIGA® | 71,8 | 99 | 0,4 3,7 ajustado por peso y edad. | 99,99 | - | - |
| | Segundo cribado DELFIGA® + DELFIGA® | - | 99 | 8 | - | - | 28,2 |
| | Combinación del primer y segundo cribado | - | 99 | 6,8 | - | - | - |
| Botelho 2012 (34) Peruzzi, 2014 (69) (Brasil) | Rellamada (DELFIGA® + DELFIGA®) | 100 | 99,7 | 2,1 | - | 0,31 | - |
| Coulim, 2012 (33) (Francia) | DELFIGA® (no queda claro el protocolo de cribado) | Total: 93,5 A término: 93,8 Pretérmino: 95 (≤37 semanas de amenorrea) | Total: 99,7 A término: 99,9 Pretérmino: 97,6 | Total: 2,3 A término: 30,1 Pretérmino: 0,4 | Total: 99,9 A término: 99,9 Pretérmino: 99,9 | Total: 0,25 A término: 0,013 Pretérmino: 2,42 | Total: 0,0004 A término: 0,0004 Pretérmino: 0,0005 |

| Estudio 1 ^{er} autor, año. (ref.) | Protocolo de cribado | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | VPP (%) | VPN (%) | FP (%) | FN (%) |
|---|---|---------------------|--|---|---------|--------------------|--------------|
| Sarafoglou, 2012 (43) (EE.UU. Minnesota) | Rellamada (DELFIA® + DELFIA®) | 84,6 | 99,94 | 9,5 (6-14) | - | 0,057 (0,05-0,065) | 15,4 (6-34) |
| | Prueba de segundo nivel (DELFIA® + LC-MS/MS) | 67,6 | 99,93 | 8,1 (5-12) | - | 0,065 (0,06-0,07) | 32,4 (19-49) |
| Tajima, 2012 (44) (Japón) | Duplicado* (ELISA® + ELISA®) | 100 | | 1,8 | - | - | - |
| | Prueba de 2º nivel (DELFIA® + HPLC) | 100 | | 61,1 | - | - | - |
| Votava, 2012 (45) (República Checa) | Rellamada (AutoDELFIA® DELFIA) | 98 | 99,5 | 1,6 | - | 0,51 | - |
| Kaur, 2010 (46) (India) | (Rellamada) DELFIA® + DELFIA®) | - | - | - | - | 0,19 | |
| Loukas, 2010 (47) (Grecia) | Prueba de 2º nivel (ELISA® + análisis genético) | - | - | - | - | 0,05 | - |
| Gleeson, 2008 (48) (Australia) | Rellamada (AutoDELFIA® + AutoDELFIA®) | Total: 90,9 | Total: 99,6 >2kg: 99,5 >2kg: 93,5-94,2 2ªmuestra: 99,99 | Total: 1,5 >2kg: 2,2 <2kg: 0 2ªmuestra: 23,8 | - | - | - |

| Estudio 1 ^{er} autor, año. (ref.) | Protocolo de cribado | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | VPP (%) | VPN (%) | FP (%) | FN (%) |
|--|--|---|--|---|--|--------|--------|
| Gruñeiro-Papendieck, 2008 (36) (Argentina) | Rellamada (DELFLIA® + DELFLIA®) | - | - | Total: 50* A término: 53,7 Pretérmino: 33 | - | - | - |
| Cardoso, 2005 (49) (Brasil) | Rellamada (AutoDELFLIA® + AutoDELFLIA®) | - | - | En función del punto de corte: 28-87% (>10->40ng/mL 17-OHP) | - | - | - |
| Cavarzere, 2005 (50) (Italia) | Rellamada (DELFLIA® + DELFLIA®) | 100 | 99,8 | - | - | - | - |
| Varness, 2005 (51) (EE.UU. Wisconsin) | Rellamada (DELFLIA® + DELFLIA®) | Total: 72,73 Niños: 83,33 Niñas:60,00 | Total: 99,65 Niños: 99,56 Niñas: 99,75 | Total:0,98 Niños: 0,94 Niñas: 1,03 | Total: 99,99 Niños: 99,99 Niñas: 99,99 | - | - |
| Lacey, 2004 (66) (EE.UU. Minnesota) | Prueba de 2º nivel (Immunoassay + LC- MS/MS) | - | - | 7,3 | - | 0,06 | - |

Datos procedentes de los estudios. No se realizaron cálculos para obtener los datos no aportados debido a la falta de información y heterogeneidad de los programas de cribado.
*no queda claro si es un duplicado, emplean la misma técnica en la misma muestra de sangre, pero varían los parámetros empleados para establecer el punto de corte.

- **Puntos de corte.**

Además de las reacciones cruzadas con otros esteroides, las variables con mayor influencia sobre la concentración de 17-OHP son la edad gestacional y el peso al nacer. En este sentido, para establecer un punto de corte adecuado es importante estratificar la concentración de 17-OHP en función de estos dos parámetros (29). Muchos trabajos han investigado la relación entre los niveles de 17-OHP y la edad gestacional y/o el peso al nacer. Entre ellos está el realizado por Olgemöller et al (72), cuyos puntos de corte son empleados por diferentes programas.

Los datos procedentes de los programas son muy heterogéneos para estos parámetros, no existe un punto de corte determinado y sus valores oscilan ampliamente (tabla 5).

| Tabla 5. Niveles de 17-OHP en relación con la edad gestacional y el peso. | | | |
|--|--|--|---|
| Estudio 1er autor, año. (ref.). | Peso (g) o edad gestacional (semanas) | 17-OHP | |
| | | Niveles observados Media o Mediana (nmol/L) | Pto. Corte empleado (nmol/L) |
| González, 2013 (42) (Cuba) | Peso: | | |
| | ≥2500 | 25,9 | 65 |
| | <2500 | 35,4 | 125 |
| | Edad: | | |
| ≥37 | 25,8 | - | |
| <37 | 37,3 | - | |
| Chan, 2013 (32) (EE.UU. Colorado) | Peso: | | |
| | ≥2200 | - | 106 |
| | 1700-2199 | - | 155 |
| | 1300-1699 | - | 227 |
| ≤1299 | - | 378 | |
| Botelho, 2012 (34) (Brasil) | Peso: | | |
| | ≥2500 | 35 | - |
| | 2000-2499 | 47 | - |
| | 1500-1999 | 58 | - |
| <1500 | 96 | - | |
| Pauwels, 2012 (76) (Bélgica) | Peso: | | |
| | >2000 | - | ≥30 |
| ≤2000 | - | ≥60 | |

| Estudio 1er autor, año. (ref.). | Peso (g) o edad gestacional (semanas) | 17-OHP | |
|---|---|---|---------------------------------|
| | | Niveles observados Media o Mediana (nmol/L) | Pto. Corte empleado (nmol/L) |
| Sarafoglou, 2012 (77) (EE.UU. Minnessota) | Peso: >2500 | - | >242 |
| | 1500-2500 | - | >394 |
| | <1500 | - | >455 |
| Votava, 2012 (45) (República Checa) | Peso: ≥2500 | - | 40 |
| | 2000-2499 | - | 50 |
| | 1500-1999 | - | 80 |
| | 1000-1499 | - | 150 |
| | <1000 | - | 200 |
| Dhillon, 2011 (74) (EE.UU. California) | Peso: ≥2500 | - | ≥181 |
| | 1500-2499 | - | ≥211 |
| | 1000-1499 | - | ≥251 |
| | 0-999 | - | ≥301 |
| Somboonnithiphol, 2011 (35) (Tailandia) | Peso: ≥2200 | - | 166-269 |
| | 1700-2199 | - | 197-270 |
| | 1300-1699 | - | 348-406 |
| | <1300 | - | 382 |
| Gleeson, 2008 (48) (Australia) | Peso: >2000 | - | 50-199 |
| | | - | >200 |
| | ≤2000 | - | 75-199 |
| | | - | >200 |
| Lee, 2008 (78) (Korea del Sur) | Peso: >2500 | 9±7 | - |
| | 1500-2500 | 20,3±21,5 | - |
| | 1000-1499 | 28,5±31,51 | - |
| | <1000 | 34,8±22,1 | - |
| | Edad: <30 | 35,4±30,6 | - |
| | 30-33 | 24,5±25,1 | - |
| | 34-37 | 17,6±19,7 | - |
| | >37 | 9,1±6,9 | - |

| Estudio 1er autor, año. (ref.). | Peso (g) o edad gestacional (semanas) | 17-OHP | |
|---|---|---|---------------------------------|
| | | Niveles observados Media o Mediana (nmol/L) | Pto. Corte empleado (nmol/L) |
| Janzen, 2007 (68) (Alemania) | Edad: | | |
| | <28 | 92,4 (33,6->250) | |
| | 28-29 | 71,6 (28,2-222) | - |
| | 30-31 | 63,3 (31,1-146) | - |
| | 32-34 | 54,2 (23,4-115) | - |
| | 35-36 | 45,0 (16,4-86,4) | - |
| | >36 | 17,6 (<7,50-56,7) | - |
| Cardoso, 2005 (49) (Brasil) | Peso: | | |
| | >2500 y a término | - | >30 |
| | <2500 y <36 semanas de gestación | - | >45 |
| Van der Kamp, 2005 (75) (Holanda) | Peso: | Mediana | |
| | ≥4000 | 17 (1-45) | - |
| | 3500-3999 | 17 (1-99) | - |
| | 3000-3499 | 18 (2-179) | - |
| | 2500-2999 | 19 (1-225) | - |
| | 2000-2499 | 26 (2-247) | - |
| | 1500-1999 | 37 (3-594) | - |
| | 1000-1499 | 57 (7-573) | - |
| | <1000 | 86 (9-603) | - |
| | Edad: | Mediana | |
| | ≤28 | 99 (9-603) | - |
| | 29-30 | 66 (7-594) | - |
| | 31-32 | 47 (3-520) | - |
| | 33-34 | 39 (4-407) | - |
| | 35-36 | 29 (5-225) | - |
| 37-38 | 21 (2-129) | - | |
| 39-40 | 18 (1-47) | - | |
| ≥41 | 16 (2-32) | - | |
| Votava, 2005 (73) (Austria, República Checa, Hungría, Eslovaquia y Eslovenia) | Peso: | | |
| | >2500 | 6,6 | - |
| | 2000-2500 | 9,4 | - |
| | 1500-2000 | 21,7 | - |
| | <1500 | 21,8 | - |

- **Peso al nacer.**

La mayoría de los programas emplearon el peso al nacer para establecer los valores del punto de corte y para pesos superiores a 2200g se emplearon concentraciones entre 30 y 242 nmol/L (32, 35, 42, 45, 48, 49, 74). Alguno fue modificando los puntos de corte de la 17-OHP a medida que el programa evolucionaba a lo largo del tiempo y en función del peso al nacer (77).

- **Edad gestacional.**

En los recién nacidos pretérmino, los puntos de corte basados en la edad gestacional parece reducir el número de FP. En general, los recién nacidos pretérmino y/o con enfermedades graves presentan una concentración más elevada de 17-OHP que los recién nacidos a término. En los niños sanos, los niveles de 17-OHP disminuyen a medida que aumenta la edad postnatal, por tanto, un factor importante es el momento de la toma de la muestra, ya que va a influir en los resultados de la prueba analítica.

Un trabajo investigó los factores de riesgo para los resultados FP de la prueba de cribado y observó que la edad gestacional fue mejor predictor de los niveles de 17-OHP que el peso al nacer, y que el punto de corte basado en la edad gestacional presenta mejores resultados. Este estudio apoya el uso de puntos de corte basados en la edad gestacional para disminuir la tasa de los FP del cribado (de 7,1% a 0,4%). Encontraron además, que la respiración asistida postnatal es un predictor positivo para un nivel elevado de 17-OHP (enfermedad relacionada con el estrés) (76).

En base a la elevada tasa de positivos en prematuros (90,9%) (33), siendo la mayor parte de ellos FP, algunos estudios incluso han sugerido que el cribado no sería eficiente (VPP muy bajo: 0,4%) y deberían cribarse aquellos recién nacidos con una edad gestacional por debajo de las 32 semanas de vida (33).

- **Tasa de rellamadas.**

En general, fue mayor en los recién nacidos pretérmino y/o con un bajo peso al nacer. En el programa de Suecia, la tasa de rellamadas fue del 0,03% para neonatos a término y del 0,57% en pretérminos (70). En Brasil se encontró que el 63% de las rellamadas era en prematuros o con un bajo peso al nacer, con una tasa del 0,36% (34).

En la misma línea, en Japón el 75,4% de las rellamadas se correspondían con recién nacidos menores de 37 semanas, con una tasa de rellamadas del 5,38% (31). En Cuba, con un punto de corte de 55nmol/L, se observó una tasa de llamadas del 0,3 y 8,4% para los recién nacidos con un peso ≥ 2500 g y < 2500 g respectivamente, y del 1,2 y 9,7% para aquellos con una edad gestacional ≥ 37 semanas y < 37 semanas respectivamente (42). Un programa piloto en Italia evaluó diferentes puntos de corte de la 17-HP. Con valores ≥ 30 nmol/L para todos los recién nacidos, la tasa de rellamadas fue del 2,59% para neonatos prematuros y del 4,94% para recién nacidos con un peso inferior a 2,5 kg. Por otra parte, los recién nacidos a término y con un peso superior a 2,5 kg presentaron una tasa de rellamadas del 0,04% y 0,09% respectivamente. El punto de corte ajustado por la edad gestacional (≥ 30 nmol/L en recién nacidos a término y de ≥ 50 nmol/L en los pretérmino) disminuyó considerablemente las rellamadas entre los recién nacidos pre-término del 89,6% al 71,4% (tasa del 0,83%)(50).

En resumen, se evidencia que los niveles de 17-OHP se incrementan en los niños con un bajo peso al nacer, parámetro normalmente relacionado con la condición de prematuros (44, 50, 73) y en los recién nacidos por debajo de 37 semanas de gestación y en particular en los menores de 32 semanas (33). Un estudio intentó obtener un valor corregido de los niveles de 17-OHP para ajustar los puntos de corte en función de un índice desarrollado según la condición de prematuro (78), sin embargo no encontraron diferencias en los niveles de 17-OHP entre los prematuros de 30-33 semanas y los de 34-37 semanas, ni entre los que tuvieron un peso al nacer de 1000-1490g y los de 1500-2500g. Sin embargo aquellos con < 30 semanas mostraron que los niveles eran el doble en relación con los de 34-37 semanas de gestación. De forma similar aquellos con < 1000 g presentaron niveles incrementados en relación con los de 1500-2500g. Finalmente señalan que con el valor corregido consiguieron disminuir la tasa de FP sobre todo en prematuros. En esta misma línea otro trabajo (50) observó un descenso de la 17-OHP significativo entre las 34 y 42 semanas de edad y entre los 2200 y 2400g de peso. Aunque algunos estudios comunicaron que la tasa de FP permanecía alta incluso tras ajustar los puntos de corte de la 17-OHP en relación con la edad gestacional y el peso al nacer (66, 77).

Teniendo en cuenta la información recuperada, parece que la edad gestacional es un predictor más potente que el peso al nacer y que

los puntos de corte basados en este parámetro tendrían una mayor sensibilidad que los basados en el peso al nacer, con la misma especificidad. Sin embargo, la mayoría de los estudios recuperados emplean el peso al nacer en lugar de la edad gestacional para establecer los puntos de corte. Este es referenciado solo en un trabajo (41), y varían sus valores a lo largo del programa de cribado, y en tres se utilizan ambos parámetros (46, 47, 49) (tabla 5). Una de las posibles explicaciones podría ser que el cálculo de la edad gestacional es más complicado de establecer de forma precisa y por cuestiones prácticas se emplee el peso al nacer como señala el programa de cribado de Cuba que estableció los puntos de corte en recién nacidos ≥ 2500 g (65nmol/L) y ≤ 2500 g (125nmol/L) (42).

Además de la edad gestacional y el peso al nacer, incluso se han encontrado diferencias en los niveles de 17-OHP entre los géneros de los recién nacidos. Es el caso del programa de Wisconsin que observaron valores medios de 17,5ng/ml en varones frente a 15,4ng/ml en mujeres ($p < 0,0001$). Con una sensibilidad del cribado del 60% para las niñas comparado con el 80% de los niños. Se observó también que la mayoría de los FN se correspondieron con niñas (51).

- **Mortalidad y morbilidad.**

Es difícil calcular cuántas muertes se podrían prevenir mediante el cribado neonatal de la HSC, a menos que se realizara la autopsia al 100% de los niños que mueren en periodo neonatal. La súbita aparición de la crisis suprarrenal, en las primeras semanas de vida, así como los obstáculos para un diagnóstico clínico precoz, conlleva que los niños afectados de HSC sin detectar y que mueren, frecuentemente no son relacionados con la HSC. Un estudio (37) evaluó retrospectivamente las causas de muerte de recién nacidos sin diagnosticar de una cohorte de Austria y de la República Checa. Tras analizar las muestras de sangre de talón de niños muertos repentinamente (7 días-12 meses) sin diagnosticar (antes de la introducción del cribado de la HSC) observaron que un 1,2% (3 de 242) probablemente murieron debido a HSC no detectada y por tanto no tratada. Estos casos podrían beneficiarse del cribado neonatal de la HSC y enfatizan la importancia del diagnóstico y el tratamiento precoz que son requisitos esenciales a la hora de introducir un cribado neonatal.

En general los estudios señalan que al detectar la enfermedad antes de la aparición de la sintomatología se pueden prevenir las crisis

salinas y por tanto la mortalidad asociada a estas. Los pacientes que realmente se verán beneficiados por el cribado son aquellos en los que el diagnóstico no se sospechó previamente por la clínica; los estudios de la revisión de avaluación del año 2004 señalan que este hecho oscila entre el 47-73% (20). En este sentido tres estudios recuperados señalaron que un porcentaje importante de los casos de HSC solo se diagnosticaron tras el cribado (entre el 75-83%), mientras que tras la clínica fue entre 17-25% (36, 48, 50). Sin embargo estos no son datos directos sobre la mortalidad. Algunos trabajos informaron de una tasa de mortalidad del 4% (26) en países desarrollados sin cribado neonatal para la enfermedad, aunque podría ser mayor en países con acceso a una atención sanitaria limitada. Otro comunicó un 11.9% de mortalidad sin el cribado (29) y un estudio de coste efectividad asumió que el cribado podría prevenir la mortalidad por esta enfermedad entre un 74 y 86% (79). Por otra parte, habría que tener en cuenta los resultados FN del programa de cribado. En el programa realizado en Cuba, de dos pacientes no identificados por el cribado (FN) uno murió por shock séptico antes del inicio del tratamiento (42). Por tanto, y pese al cribado, los profesionales no deben bajar la guardia ante la sospecha de que un recién nacido pueda tener la enfermedad.

Un caso llamativo es el del Reino Unido, que en el momento actual no ha implementado el cribado neonatal de la HSC. Sin embargo, hay estudios en ese país que señalan que se podrían estar perdiendo varones que mueren antes de ser diagnosticados por la clínica ya que el número de niñas diagnosticadas clínicamente con la forma más grave de HSC es cuatro veces superior al de los niños, cuando se supone que la incidencia debería ser similar en ambos sexos (80). En base a esta hipótesis, un estudio reciente investigó si la ausencia del cribado para esta patología en el Reino Unido puede estar perdiendo casos de HSC con pérdida salina (fallecimiento de varones) sin ser diagnosticados (39). Diseñaron un estudio en el compararon 3 grupos (periodo 1994-2006) en el noroeste de Inglaterra: 1) niños que fallecieron entre los 5 días y 6 meses de edad; 2) un grupo control con HSC confirmada y 3) un grupo de referencia representativo de la población de recién nacidos. A todos se les realizó la determinación analítica de 17-OHP mediante AutoDelfia® en la muestra de sangre tomada en el programa de cribado universal ya implementado. En el registro de los niños fallecidos, no encontraron causas de muerte relacionadas con la HSC (alteraciones adrenogenitales, malformaciones congénitas de los genitales femeninos, sexo inde-

terminado y pseudohermafroditismo, depleción del volumen intravascular, hipo-osmolaridad e hiponatremia, o vómitos en el periodo neonatal). En el grupo control con HSC, la mayoría de las niñas con pérdida salina fueron detectadas al nacimiento, mientras que en los varones, el tiempo medio de la presentación de los síntomas fue a los 13 días de vida (rango: 6-39). Se confirmó hiponatremia en todos los varones, pero solo en el 16% de las niñas. No encontraron ningún caso no diagnosticado de HSC entre los 1200 recién nacidos y niños fallecidos en los 12 años de estudio. Pese a las limitaciones de este estudio, como por ejemplo que el tercio de los registros de cribado no fueron localizados en el grupo de fallecidos, los autores señalaron que la ausencia de cribado neonatal no parece que conlleve un aumento de la mortalidad por HSC. Sin embargo, el hecho de que el 40% de los casos de HSC debuten a partir del año de edad, normalmente con pubertad precoz y maduración ósea avanzada, podría tener consecuencias irreversibles a largo plazo. Además los recién nacidos detectados a través del cribado presentan hiponatremia menos grave que los diagnosticados por la clínica. Por tanto, en la decisión de cribar en el periodo neonatal una patología es importante conocer su impacto tanto sobre la mortalidad como morbilidad.

En esta línea, y para evaluar el beneficio potencial del cribado en el Reino Unido, un estudio describe las presentaciones clínicas y secuelas de los niños mayores de un año diagnosticados con HSC en una población sin cribado neonatal para la enfermedad (n=58). Para ello realizaron un seguimiento prospectivo de la HSC en niños de 0-15 años de 2007-2009 de la Unidad de Vigilancia Pediátrica de ese país. Encontraron que los niños con mayor edad presentan pubertad precoz, rápida maduración de la epífisis y virilización genital que suele ser irreversible y que puede tener consecuencias de salud y calidad de vida a largo plazo. Casi un tercio de los niños afectados son obesos antes de iniciar la terapia con esteroides. El cribado neonatal tiene el potencial de evitar manifestaciones clínicas serias en niños mayores con HSC no reconocida, aunque también podría detectar otros niños que pueden permanecer asintomáticos y en los cuales el beneficio del tratamiento es incierto (62).

4.3.3. Evaluación económica del programa de cribado de la HSC

La búsqueda de la literatura recuperó tres estudios de coste-efectividad que analizaban el cribado neonatal de la HSC. Uno evaluó de forma específica el

coste coste-efectividad de la HSC (79) y los otros dos analizaron esta patología en conjunto con otras metabopatías cribadas (81, 82).

En el año 2009, Yoo y Grosse (79) construyeron un modelo de decisión para estimar la razón coste-incremental (ICER) del cribado neonatal de la HSC frente a la opción de no realizar el cribado. Realizaron dos tipos de análisis para medir el ICER como el coste neto por año de vida: 1) análisis de coste-efectividad tradicional con análisis de los diferentes escenarios y 2) análisis de coste-efectividad probabilístico. En sus cálculos incluyeron los costes directamente relacionados con el sistema sanitario, excluyendo la oportunidad de costes experimentado por las familias. Asumieron que por cada muerte evitada serían 32 años de vida salvada, aplicando una tasa de descuento del 3% a la esperanza media de vida de 77,8 años (estimada en el año 2004) y los datos de coste están basados en el año 2005. Asumen que se realiza una única prueba de cribado de forma rutinaria, e incluyen la prueba de laboratorio y el seguimiento médico de los casos positivos. Se asumió una sensibilidad del cribado del 100% (esto encarece los costes por el elevado número de FP ya que el VPP de la HSC es bajo). La alternativa del cribado fue el diagnóstico clínico, en el que se estimó una sensibilidad del 55% para los casos con pérdida salina y del 45% para la forma virilizante simple, asumiendo la no existencia de FP. Cómo se desconoce con exactitud el riesgo de mortalidad para la HSC con pérdida salina, a raíz de diferentes estudios asumieron un rango entre el 2-9% con un punto estimado de 4,2% para el análisis probabilístico. Tampoco se conoce la efectividad del cribado, aunque se sabe que no previene todas las muertes por HSC; los autores asumieron una efectividad del 80% con un rango entre 74-86%.

Realizaron un análisis de sensibilidad y como referencia tomaron tanto el mejor como el peor escenario. Como la probabilidad de que estos ocurran es baja, implementaron un análisis probabilístico para incluir toda la información usando una distribución triangular de todos los parámetros. Solo incluyeron el tratamiento a corto plazo en el cribado, a largo plazo estimaron que era similar en ambos grupos.

Con el análisis de coste efectividad tradicional básico, el ICER de realizar el cribado fue de aproximadamente 9,3 millones de dólares por muerte evitada comparado con la estrategia de no cribar. Dividiéndolo por 32 años de vida ganada, el ICER es de \$292 000 por año de vida salvado. Asumiendo el mejor escenario, el ICER sería de \$30 900; pero el peor escenario mostró un ICER de \$2 866 200. Finalmente el ICER del análisis coste-efectividad probabilístico fue de \$255 700. El análisis mostró que el ICER del cribado de la HSC se sitúa entre \$255 700-\$292 000 por año de vida en función

del análisis de coste-efectividad. Con los umbrales más comunes empleados para el coste-efectividad (\$50 000-\$100 000), los resultados señalan que el cribado de la HSC no sería coste-efectivo. El caso más optimista (\$30 900) sí se ajustaría a estos umbrales. El cribado de la HSC podría cumplir con los criterios bajo una hipótesis equitativa, en donde la normativa de los EE.UU. presenta unos umbrales de hasta \$300 000 por año de vida salvado. Sin embargo bajo el peor escenario y con un ICER de \$2 866 200, por año de vida salvado, no sería coste efectiva bajo ningún concepto. Este estudio presenta una serie de limitaciones como la escasa disponibilidad y calidad de la información empleada en el modelo, entre otras cosas por la baja prevalencia de la enfermedad. Otra limitación es que en su modelo solo se incluye la mortalidad y no otras variables como incorrecta asignación del sexo, u otras morbilidades que afectan de forma considerable a la calidad de vida, como la adolescencia precoz, la baja estatura y la ansiedad sufrida por los padres debida a los resultados de la prueba. Teniendo en cuenta estas variables la realización del cribado tendría una valoración más favorable.

En 2005 Autti-Ramo et al (81) evaluaron la eficiencia de la ampliación de un programa de cribado de errores congénitos del metabolismo que contemplase además del hipotiroidismo congénito, la HSC, MCADD, LCHADD, GA-I y fenilcetonuria. Para ello adoptaron un modelo que utilizó datos de artículos publicados, registros sanitarios y opiniones de expertos. Los costes se mostraron en euros del año 2002, se consideraron los costes del tratamiento hasta los 16 años y se asumió una tasa de descuento del 5%. El coste del cribado de 56 000 recién nacidos para las cinco patologías seleccionadas se estimó en 2,5 millones de euros (o de 45 € por recién nacido incluido). Realizaron un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta distintas incidencias de las enfermedades y el coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado osciló entre los 5500 y los 25 500 €. Según este estudio, la prevención de discapacidad grave en un recién nacido reduciría los costes hasta un máximo de 18 000 € por AVAC ganado. Como limitación de este estudio, es que los datos se muestran de forma conjunta, no aportando datos de datos de la HSC por separado.

En esta línea, Carroll y Downs (82) determinaron el coste-efectividad de cada componente de un programa de cribado mediante MS/MS de PKU, HSC, hipotiroidismo congénito, deficiencia de biotinidasa, enfermedad de jarabe de arce, galactosemia, homocistinuria y MCADD, en comparación con el no cribado. El estudio contempló el escenario de EE.UU. Utilizó un modelo de decisiones, con los costes expresados en dólares USA del año 2004 y los resultados en AVAC (años de vida ajustados por calidad). Los costes del tratamiento se estimaron de por vida, con una tasa de descuento

del 3% y se realizó un análisis de sensibilidad. Todas, excepto dos patologías, fueron dominantes sobre la estrategia de no cribar, es decir, produjeron más AVAC y ahorraron costes. Las dos excepciones fueron el cribado de la HSC, con un coste de \$20 357 por AVAC ganado y el cribado de la galactosemia, con un coste de \$94 000 por AVAC. Teniendo en cuenta el umbral de \$50 000/AVAC, considerado convencionalmente aceptable, el cribado de la HSC podría ser aceptable, pero la galactosemia no sería coste-efectiva (en comparación con un panel convencional de cribado).

4.3.4. Beneficios y puntos críticos del cribado de la HSC

En todos los programas de cribado neonatal existen ventajas y puntos críticos, y el cribado de la HSC no es una excepción. Cabe reseñar que la HSC clásica con pérdida salina es una patología potencialmente letal si no es detectada a tiempo (75). Los pacientes que realmente se verían beneficiados por el cribado son aquellos en los que el diagnóstico no se sospechó previamente por la clínica, este hecho oscila entre el 47 y el 73% (20).

En base a la información recuperada se puede indicar que los **argumentos a favor del cribado neonatal** se basan en los siguientes principios:

- **Prevenir la crisis suprarrenal con pérdida salina potencialmente letal.** Los niños no detectados no presentan la posibilidad de ser tratados apropiadamente, pudiendo tener consecuencias letales. *A priori* los casos con mayor beneficio del cribado son los varones afectados de pérdida salina al detectarse precozmente antes de que se presenten los síntomas, que pueden además debutar con crisis suprarrenal (20). La forma con pérdida salina es potencialmente mortal y su diagnóstico clínico es más complicado en los neonatos varones ya que no presentan genitales ambiguos que alerten de la enfermedad; con una mayor probabilidad de retraso en el diagnóstico o de diagnóstico incorrecto. Esto ocurre incluso en áreas en las que se realiza una buena práctica clínica, en donde los casos supuestamente deberían ser detectados clínicamente a tiempo. Impedir los episodios de crisis suprarrenal es fundamental para evitar los daños neuronales, deficiencias intelectuales y la muerte de estos neonatos. Basándose en el momento en el que aparecen los primeros síntomas se sugiere que casi el 70% de los recién nacidos con crisis suprarrenal podrían beneficiarse de la detección precoz (38). Algunos estudios señalaron que entre el 40-70% de los recién nacidos con pérdida salina cribados neonatalmente, fueron diagnosticados primeramente gracias al cribado (26).

- Aquellos recién nacidos detectados a través del cribado presentan una **hiponatremia menos grave** que los individuos diagnosticados por la clínica, con una medias de los niveles de sodio en suero de 135mE/L y de 125mEq/L respectivamente (29).
- **Prevenir la asignación incorrecta del sexo en niñas con la forma virilizante simple.** La masculinización incompleta y la virilización de los genitales femeninos afecta a las niñas desde el nacimiento.
- **Diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples** para evitar la hiperandrogenización. Prevenir el efecto del exceso de andrógenos causante de una baja estatura y de alteraciones sexuales tanto en niños como en niñas con la enfermedad.
- **Menor tiempo de hospitalización** de los recién nacidos y **menor estrés en los padres** con niños afectados cuando el diagnóstico se realizaba en base del cribado neonatal en comparación con las manifestaciones clínicas (34).
- **Potencial del cribado para evitar el impacto sobre la salud y calidad de vida del adulto** (62). El diagnóstico tardío en la infancia (por encima del año de edad) tiene implicaciones importantes sobre la salud en la edad adulta, en donde la detección precoz y tratamiento podría prevenir la progresión de efectos adversos y las secuelas irreversibles. Por tanto, el beneficio del cribado no debería estar confinado solo a la prevención de la mortalidad y del daño neurológico y déficit intelectual (secuelas neurológicas) debido a las crisis en las formas con pérdida salina.

Como argumentos en contra del cribado neonatal se enuncian una serie de problemas a la hora de recomendar el cribado:

- **Existen pocos datos y de calidad media-baja que prueben de forma rotunda una reducción en la mortalidad.** El beneficio del cribado sobre la mortalidad por HSC a través de la comparación directa entre neonatos cribados y no cribados no es fácil de demostrar, ya que no se puede confirmar la enfermedad en todos los niños que mueren súbitamente sin diagnosticar. Algunos trabajos informaron de una tasa de mortalidad del 4 al 11,9% (26) (29) y un estudio de coste-efectividad asumió que el cribado podría prevenir la mortalidad por esta enfermedad entre un 74 y 86% (79).

- **Periodo de latencia reducido en las formas con pérdida salina.** En general los estudios indican que la clínica debuta en las primeras semanas de vida, pero sin especificar. Algunos estudio señalaron que los signos debutaban entre los 6 y 39 días de vida con una mediana entre los 13-15 días de edad (38, 39).
- **Se desconoce la proporción de casos en los que el cribado contribuye a su diagnóstico,** en la mayoría de las niñas es fácil de diagnosticar por la clínica, y las pérdidas salinas pueden ocurrir antes de los resultados del cribado. En algunos casos los resultados del cribado no fueron útiles, incluso en varones se informa de la detección de casos por el diagnóstico clínico antes de los resultados del cribado estuvieran disponibles (33).
- **No existe un protocolo estándar ni un consenso sobre los puntos de corte para la interpretación de la prueba analítica** (determinación de los niveles de 17-OHP) debido a su variabilidad de la prueba analítica y del kit empleados, del peso al nacer y la edad gestacional, etc. (33).
- **Difícil interpretación de los resultados,** por reacciones cruzadas y sobre todo en recién nacidos pretérmino. Bajo VPP del método analítico (DELFLIA®) que conlleva el seguimiento innecesario de un elevado número de FP sobre todo en prematuros (33). Los FP podrían reducirse ajustando los puntos de corte de la concentración de 17-OHP en función de la edad gestacional y el peso; o mediante la incorporación de pruebas de segundo nivel como el análisis de esteroides mediante LC-MS/MS. O incluso necesidad de realizar un cribado en 2 etapas para evitar la pérdida de casos (32).
- **Identificación de pacientes asintomáticos.** La identificación de pacientes con resultados positivos que no son confirmados como HSC es una desventaja del programa de cribado ya que desconocen los posibles efectos adversos del tratamiento, el impacto psicológico de las familias y el coste para el sistema de salud (83).
- **No identifica todos los pacientes con formas moderadas de la HSC clásica.** Los casos más leves de la HSC son más difíciles de identificar a través del cribado (37). Un estudio señala que la tasa de falsos negativos es de aproximadamente un tercio en niños con la forma moderada de HSC (43, 73, 77). Surge por tanto, una controversia en cuanto a cuál es el objetivo del cribado, es decir si se busca identificar y disminuir la mortalidad de las formas con pérdida salina o si

lo que se pretende es identificar todo el espectro de la HSC clásica (32).

- **Los estudios de coste-efectividad localizados no dejan claro si la introducción de la HSC es coste-efectiva.** En función de los escenarios analizados en los modelos de coste-efectividad, indican que la HSC solo sería aceptable en los escenarios más óptimos (79, 82).

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

Documento Marco sobre Cribado Poblacional (3)

| | Principios de cribado | Respuesta | Cumplimiento | Nivel de la evidencia* |
|------------|---|---|--------------|------------------------|
| Enfermedad | 1. Problema importante de salud: la enfermedad objeto de cribado debe ser un problema importante de salud pública en cuanto a carga de enfermedad, considerando la mortalidad, morbilidad, discapacidad y el coste social. | <p>La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un problema importante de salud cuya incidencia depende del área geográfica. En Europa varía entre 1:975-1:16 964 recién nacidos y en nuestro país la incidencia estimada es de 1:16 441.</p> <p>La HSC clásica con pérdida salina es una patología potencialmente letal si no es detectada y tratada a tiempo; además tras las crisis suprarrenales se han observado daños cerebrales permanentes, puntuaciones cognitivas bajas y discapacidad en el aprendizaje.</p> <p>Los estudios localizados informaron de una mortalidad de los neonatos no cribados entre el 4-11,9% por crisis suprarrenales, que además pueden provocar secuelas importantes como discapacidad intelectual.</p> <p>La forma virilizante simple repercute de forma importante sobre la calidad de vida, con una incorrecta asignación de sexo (niñas con un grado importante de virilización), pubertad precoz, pronta maduración ósea, baja estatura, problemas de fertilidad, de obesidad y psicológicos.</p> | √ | 3-4 |
| | 2. Enfermedad bien definida y con historia natural conocida: la enfermedad debe estar bien definida, con criterios diagnósticos claros y la frontera de lo que se clasifica como enfermedad de lo que no lo debe ser explícita, con un criterio diagnóstico dicotómico. | <p>El término HSC engloba a un grupo de enfermedades autosómicas recesivas, que comportan un trastorno en la esteroidogénesis suprarrenal y que son debidas a deficiencias en cualquiera de los enzimas que intervienen en el paso de colesterol a cortisol. El déficit de cortisol incrementa la producción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) mediante un mecanismo de retroalimentación negativa y, secundariamente, produce una hiperestimulación de la corteza suprarrenal, aumentando el tamaño de las glándulas suprarrenales, provocando finalmente la elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. El déficit de 21-hidroxilasa (21-OH) es la forma más frecuente, representando entre el 90 y 95% de los casos con la enfermedad.</p> <p>Las formas clínicas se dividen en dos grandes tipos: la forma clásica y la no clásica o tardía. El presente trabajo se centra en la primera que es la más grave y la más común, y se divide a su vez en la forma con pérdida salina y la forma virilizante simple. En las que los niveles de secreción de cortisol y aldosterona van a depender del grado de actividad enzimática.</p> <p>El diagnóstico clínico se realiza principalmente por la aparición de los síntomas y signos clínicos. Teniendo en cuenta que una de las formas más frecuentes de presentación de la HSC por déficit de 21-OH es el pseudohermafroditismo femenino, y que el grado de virilización de los genitales externos es variable (desde una discreta hipertrofia del clítoris hasta unos genitales externos completamente masculinos), es importante clasificar este grado de masculinización de cara al tratamiento.</p> <p>El diagnóstico de laboratorio se realiza mediante la cuantificación de los niveles de la 17-hidroxiprogesterona (17-HOP) sérica.</p> | √ | 3-4 |

| | Principios de cribado | Respuesta | Cumplimiento | Nivel de la evidencia* |
|-------------------|--|---|--------------|------------------------|
| 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%). | <p>En las formas con pérdida salina existe un periodo de latencia antes de que la enfermedad debute con una crisis suprarrenal. Los estudios indican un periodo no definido, con aparición de la clínica en las primeras semanas de vida pero que puede variar desde los 6-39 días con una mediana sobre el día 13-15 de vida.</p> <p>En esta patología el diagnóstico y tratamiento precoz es crucial para prevenir las crisis suprarrenales que pueden amenazar la vida y tener secuelas irreversibles, por tanto, los resultados del cribado no deberían tardar más de 7 días desde que se recibe la muestra en el laboratorio hasta que se devuelve el resultado definitivo de la enfermedad.</p> | ± | 3-4 |
| | 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>No existen a la fecha, medidas de prevención primaria. El tratamiento prenatal de la enfermedad sigue en fase experimental.</p> <p>Al tratarse de una enfermedad de carácter autosómico recesivo, una de las medidas podría ser la búsqueda de portadores en familiares de personas afectadas con HSC.</p> | NA | - |
| Prueba de cribado | 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>La prueba inicial de cribado consiste en la cuantificación de la 17-OHP en una muestra de sangre extraída del talón del recién nacido. Una producción elevada de este enzima es un marcador del déficit del enzima 21-OH.</p> <p>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: analitos que se van a utilizar, puntos de corte específicos para cada población y laboratorio. El protocolo de cribado condicionará la sensibilidad y especificidad de la prueba.</p> | √ | 3-4 |

| | Principios de cribado | Respuesta | Cumplimiento | Nivel de la evidencia* |
|-------------------|---|--|--------------|------------------------|
| Prueba de cribado | <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> | <p>La prueba empleada de forma rutinaria es la cuantificación de la 17-OHP en la muestra de sangre de talón del recién nacido. Actualmente la técnica más utilizada es el DELFIA®.</p> <p>Existe una elevada variabilidad en los puntos de corte de la 17-OHP entre los diferentes programas de cribado que depende de diferentes factores como el método de determinación analítica empleado, la edad gestacional, el peso al nacer o el día de la toma de la muestra (edad postnatal). Incluso se han observado diferencias según el kit, los anticuerpos y reactivos empleados en el análisis o el tipo de papel de filtro. La gravedad de la enfermedad también puede afectar a los resultados de la prueba.</p> <p>Aunque el análisis de la 17-OHP puede ser una herramienta efectiva para la detección precoz de la HSC por déficit de 21-OH, es una prueba con una elevada tasa de falsos positivos (FP) y con valores difíciles de interpretar. Los programas de cribado comunicaron tasas de FP del 0,057 al 0,51 con tasas más elevadas en los prematuros.</p> <p>Para mejorar los parámetros de sensibilidad y especificidad la mayoría de los programas de cribado estratifican los puntos de corte en función de la edad gestacional y/o el peso al nacer. Independientemente del protocolo de cribado, los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos fueron buenos con porcentajes del 73-100% y alrededor del 100% respectivamente.</p> <p>Para mejorar el VPP y la especificidad, muchos programas realizan un segundo análisis en los resultados positivos en los que se puede repetir la misma técnica de determinación analítica en una nueva muestra de sangre (rellamada) o se pueden incorporar nuevas técnicas en la muestra de sangre inicial (prueba de segundo nivel). Los valores del VPP varían ampliamente, en los protocolos con rellamadas se han obtenido valores desde el 1% hasta el 87%. La elevada variabilidad depende de la incidencia de la enfermedad y de la capacidad de gestión de los FP del programa de cribado. En general se observó que el VPP es mejor en los recién nacidos a término que en los pretérmino.</p> <p>La Asociación Española de Cribado Neonatal recomienda la determinación de la 17-OHP con ajuste de puntos de corte estratificados por semanas de gestación y sexo. El método analítico elegido deberá cumplir como objetivos de calidad, en precisión interlaboratorios, que su coeficiente de variación a cualquier nivel de concentración no exceda del 15%.</p> <p>Cada laboratorio de detección precoz debería establecer los percentiles y puntos de corte ajustados a su población diana.</p> | ± | 3-4 |
| | <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 toma de muestra de sangre de talón en papel absorbente es la práctica habitual en los programas de cribado neonatal. La aceptación de los programas de cribado de errores congénitos del metabolismo es muy elevada en aquellos lugares en los que está implantado, con niveles de participación por encima del 90% de la población diana. Además, el hecho de que la toma de muestras sea sencilla y segura (sangre del talón), facilita dicha participación.</p> | √ | 3-4 |

| | Principios de cribado | Respuesta | Cumplimiento | Nivel de la evidencia* |
|--------------------------|--|---|--------------|------------------------|
| | 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. | Las mutaciones del gen CYP21A2 pueden ser detectadas en la misma muestra de sangre tomada del talón del recién nacido. Actualmente este método todavía está en desarrollo y no existen estudios de su empleo como prueba rutinaria de cribado. En comparación con la LC-MS/MS, el genotipado es una prueba más cara y solo se centra en un único gen: CYP21A2, con lo que no sería útil en otras deficiencias enzimáticas que causan HSC. | NA | - |
| Prueba de cribado | 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>El diagnóstico neonatal se basa en la sintomatología clínica y en las pruebas de laboratorio. La evaluación comprende: la historia completa, examen físico, pruebas para la investigación de los genitales internos y glándulas suprarrenales, cariotipo o determinación del material cromosómico sexual y una rápida medición de la concentración de 17-OHP plasmática o sérica. Los prematuros necesitarían mediciones específicas de esta enzima debido a la elevada tasa de resultados FP.</p> <p>Los recién nacidos con genitales ambiguos, sospecha de HSC o un resultado anormal del cribado neonatal mediante la determinación de 17-OHP deben ser derivados a endocrinología pediátrica para una evaluación exhaustiva sin esperar los resultados de la prueba de estimulación de la cosintropina.</p> <p>Hay que tener en cuenta que los niveles de 17-OHP pueden estar elevados por otros defectos enzimáticos además del déficit de la 21-OH. Para diferenciarlo, el profesional debería medir, además de la 17-OHP, otros análisis como el cortisol, deoxicorticosterona, 11-deoxicortisol, y 17-hidroxipregnenolona.</p> <p>El manejo de la HSC no es sencillo y su práctica clínica varía ampliamente dependiendo, además, de la edad. Es una enfermedad crónica que requiere tratamiento a largo plazo y se basa en la terapia sustitutiva con glucocorticoides y/o mineralocorticoides.</p> <p>El tratamiento se sustenta en: 1) frenar la hipersecreción de ACTH y el hiperandrogenismo concomitante (tratamiento a partir del nacimiento); 2) evitar la pérdida salina en los casos de déficit grave de 21-OH asociado con las crisis suprarrenales con pérdidas salinas o elevación de la actividad plasmática de la renina; y 3) corrección quirúrgica.</p> | √ | 3-4 |

| | Principios de cribado | Respuesta | Cumplimiento | Nivel de la evidencia* |
|---------------------|---|---|--------------|------------------------|
| Tratamiento | 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>La evidencia científica recuperada que da respuesta a esta información está basada en estudios de tipo observacional siendo su calidad metodológica media-baja.</p> <p>La prevención de la muerte precoz en recién nacidos varones debido a una crisis suprarrenal de la HSC clásica en las primeras semanas de vida, así como la prevención del déficit intelectual en aquellos que sobreviven a dicha crisis, es posible gracias al tratamiento en la fase presintomática de la enfermedad. Esto es factible mediante el cribado (antes de la sospecha clínica) y es más efectivo en la fase presintomática que tras la aparición de la sintomatología clínica.</p> <p>Normalmente las niñas afectadas que presentan genitales ambiguos son diagnosticadas por su clínica, pero en los niños resulta más complicado porque no presentan signos físicos obvios. Por tanto, sin el cribado neonatal y en ausencia de historia familiar de enfermedad, todos los niños y una minoría de niñas no serían diagnosticadas hasta la manifestación de una crisis suprarrenal. Sin el tratamiento adecuado se produce una virilización postnatal en las niñas, una pubertad precoz o pseudoprecoz en niños.</p> | ± | 3-4 |
| | 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>Nuestro sistema sanitario asegura el acceso a las pruebas diagnósticas y al tratamiento de los recién nacidos afectados de cualquier metabolopatía detectada en el programa de cribado neonatal; así como su correcto manejo en todos los niveles asistenciales.</p> <p>Debido a que en la HSC es crucial el diagnóstico y tratamiento precoz para prevenir las crisis de pérdida salina potencialmente letales en las primeras semanas de vida, los resultados del cribado deberían estar disponibles lo antes posible, y antes de que la enfermedad debute con la clínica.</p> | √ - | 3-4 - |
| Programa de cribado | 12. Evidencia de eficacia en la reducción del riesgo de mortalidad o morbilidad debe estar claramente demostrada, basado en estudios científicos de calidad. | <p>Los estudios recuperados sobre el cribado neonatal de la HSC presentan una baja calidad. Todos los estudios fueron descriptivos como estudios de seguimiento, serie de casos y estudios de casos y controles.</p> <p>En base a estos estudios, se informa de una tasa de mortalidad del 4-11,9% para los niños con HSC con pérdida salina no detectados a través del cribado neonatal. En general se señala que el cribado puede prevenir la mortalidad de las formas con pérdida salina, aunque la mayoría de ellos no aporta datos de esta variable de resultado o están basados en datos hipotéticos que sugieren que el cribado podría prevenir la mortalidad por esta enfermedad entre un 74-86%.</p> <p>La ausencia de cribado neonatal de la HSC en el Reino Unido no parece conllevar un aumento de la mortalidad por HSC. Sin embargo, el hecho de que el 40% de los casos de HSC debuten a partir del año de edad, normalmente con pubertad precoz y maduración ósea avanzada, podría tener consecuencias irreversibles a largo plazo. Además los recién nacidos detectados a través del cribado presentan hiponatremia menos grave que los diagnosticados por la clínica. Por tanto, en la decisión de cribar neonatalmente una patología es importante el beneficio no solo en la mortalidad, sino también en la morbilidad.</p> | ± | 3-4 |

| | Principios de cribado | Respuesta | Cumplimiento | Nivel de la evidencia* |
|---------------------|---|--|--------------|------------------------|
| Programa de cribado | 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>El nivel de evidencia es bajo y no se dispone de trabajos que hagan un seguimiento a largo plazo.</p> <p>En todos los programas de cribado neonatal existen ventajas y puntos críticos, y el cribado de la HSC no es una excepción.</p> <p>Entre otros criterios, la justificación del cribado de la HSC se basa en que la detección precoz de la forma clásica con pérdida salina, con un tratamiento inmediato, puede prevenir la crisis suprarrenal y por tanto la mortalidad y morbilidad asociadas a esta patología. La forma con pérdida salina es potencialmente letal y su diagnóstico clínico es más complicado en los neonatos varones ya que no presentan genitales ambiguos.</p> <p>Argumentos a favor del cribado. Se sustentan principalmente en:</p> <ul style="list-style-type: none"> -la prevención de la crisis suprarrenal con pérdida salina potencialmente letal y con secuelas importantes irreversibles. -la prevención de la asignación incorrecta del sexo en niñas con la forma virilizante simple. -el diagnóstico precoz de las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización. -menor estrés en las familias en los niños detectados por el cribado que por el diagnóstico clínico. -menor tiempo de hospitalización en la población cribada (por diagnóstico precoz). <p>Argumentos en contra del cribado. Se enuncian una serie de problemas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -pocos datos que prueben una reducción de la morbimortalidad. -difícil elección del punto de corte del método de determinación analítica, así como la realización de una o dos etapas de cribado. -difícil interpretación de los resultados, por reacciones cruzadas y sobre todo en recién nacidos pretérmino y/o bajo peso al nacer. -bajo VPP del método analítico estándar (DELFIA®) que conlleva el seguimiento innecesario de un elevado número de FP. -identificación de pacientes asintomáticos en los que se desconoce los posibles efectos adversos del tratamiento. -no se identifican todos los pacientes con formas moderadas de la HSC clásica (FN). | ± | 3-4 |
| | 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>Los programas de detección precoz de enfermedades metabólicas en periodo neonatal tienen como población objetivo 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> <p>En relación con la HSC, existe controversia en cuanto a si el cribado neonatal es eficaz en los recién nacidos prematuros y si, por tanto no debería realizarse en esta población.</p> | √ ± | NA 3-4 |

| | Principios de cribado | Respuesta | Cumplimiento | Nivel de la evidencia* |
|----------------------------|---|--|--------------|------------------------|
| Programa de cribado | <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>Solo un estudio evaluó la opción de realizar el cribado neonatal de la HSC frente a la opción de no cribar a través de un modelo de decisión para estimar la razón coste-incremental (ICER). Concluyó que, tras el empleo de los estándares comunes para analizar el coste-efectividad, y basado en la evidencia disponible, los resultados indican que el cribado neonatal de la HSC tiene pocas probabilidades de ser coste-efectivo. Con supuestos optimistas favorables al cribado, la razón coste-efectividad podría situarse en el rango empleado de forma común (aunque arbitrario) de \$50 000-100 000 por año de vida salvado. Bajo asunciones conservadoras, la HSC podría lograr el criterio de \$300 000 por año de vida salvado, que es coherente con valores de coste-beneficio empleados en las políticas normativas de EE.UU. Sin embargo, bajo escenarios menos favorables, el cribado de la HSC podría llegar a costar más de \$2,8 millones por año de vida salvado lo que no sería coste-efectivo bajo ningún concepto.</p> <p>Otros dos estudios analizaron el coste-efectividad del cribado neonatal de la HSC conjuntamente con otras metabopatías y consideraron que la introducción de esta patología podría ser aceptable.</p> | ± | NA |
| | <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 respeta la autonomía y confidencialidad.</p> | <p>El cribado neonatal de la HSC ya se realiza en nuestro país en varias CC. AA.. Al igual que para otras patologías, el programa de cribado debe garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos (cobertura del 100%). De igual forma, se debe garantizar la protección de la confidencialidad, correcta información a los padres y la integración en unidades de seguimiento que aseguren el correcto tratamiento y manejo de la enfermedad, como requisitos fundamentales para el cumplimiento eficaz de los objetivos del programa y la obtención de beneficios asociados. Además, todos los aspectos éticos y legales deberían ser revisados por un comité de ética asistencial. En caso de que se contemplen trabajos de investigación, deberían ser autorizados también por un comité ético de investigación.</p> <p>La mayoría de estos puntos están recogidos en las recomendaciones realizadas por el comité de ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) y regulados por diferentes leyes como la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica que contempla la participación voluntaria y el consentimiento informado. Con respecto al registro de casos, todo programa de cribado debe tener un registro de casos que debe cumplir con las exigencias de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y del Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, que aprueban el reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal, y demás legislación sectorial.</p> <p>En relación con la retención, almacenamiento y usos posteriores de muestras residuales, los programas de cribado deben informar a los padres o representantes legales de los recién nacidos, del procedimiento de obtención de la muestra biológica y de su procesamiento, así como de las posibilidades de almacenamiento y usos de las muestras residuales para investigación. La utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédica se recoge en el capítulo III y IV de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.</p> | √ | NA |

| | Principios de cribado | Respuesta | Cumplimiento | Nivel de la evidencia* |
|---------------------|--|---|--------------|------------------------|
| Programa de cribado | 17. Evaluación y calidad: hay que asegurar que los resultados finales a medir son accesibles y están acordados de antemano. Será requisito inexcusable contar con un sistema de información adecuado que permita su completa evaluación respecto al impacto en salud. | <p>Sería recomendable que antes de la implementación de un programa de cribado neonatal a nivel nacional de la HSC, se consensue un protocolo basados en la evidencia científica y en la opinión de expertos, en el que indique los resultados a medir y que la información sea registrada en una base de datos en los que se recojan los datos necesarios para evaluar la calidad. Desde los datos de laboratorio (prueba analítica, puntos de corte, tiempo de resultado de la prueba, etc.) hasta el registro, seguimiento y manejo de los casos detectados.</p> <p>Esto permitiría evaluar si las actividades o procesos desarrollados se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema sanitario. Además, esta información serviría para conocer la situación del programa en cuanto si se cumple con los objetivos previstos, además de identificar los puntos críticos susceptibles de mejora.</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>Antes de implementar una nueva metabopatía dentro del programa de cribado neonatal ya establecido, hay que asegurar su factibilidad con los recursos disponibles para garantizar un programa de calidad que dé cobertura a todas las etapas del mismo incluido el tratamiento.</p> <p>La HSC ya se está cribando en diferentes CC. AA.. Se recomienda un análisis de los datos y la evaluación de los resultados de estos programas (a todos los niveles: toma de la muestra, prueba de determinación analítica, necesidad a mayores de infraestructuras, recursos materiales y humanos, costes, etc.). Con estos datos se podría valorar el impacto potencial de la HSC en el caso de que se estime su inclusión en el programa de cribado neonatal a nivel nacional. En base a ellos se podría optimizar y estandarizar el protocolo de cribado a nivel nacional en cuanto al método analítico, puntos de corte (edad gestacional, peso al nacer), toma de la muestra, tiempo de obtención de los resultados), confirmación de los resultados positivos, etc.</p> <p>En el caso de la HSC es imprescindible 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 secuelas irreversibles de las crisis suprarrenales de las forma con pérdida salina. El programa debe asegurar la obtención de los resultados antes de la aparición de la clínica.</p> | - | - |

*Nivel de evidencia del Oxford Centre for Evidence-based Medicine (24).

ACTH: hormona adrenocorticotropa.

CRH: hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa.

FP: falsos positivos.

HSC: hiperplasia suprarrenal congénita.

NA: no aplicable.

6. Bibliografía

1. Wilson JMG, Jungner YG. Principles and practices of screening for disease. Geneva: World Health Organisation; 1968. Informe N°.: Public Health Paper 34.
2. UK National Screening Committe. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme [Internet]. London UK National Health Service; 2011 [citado 3 feb 2014]. Disponible en: <http://www.screening.nhs.uk/criteria#fileid9287>
3. 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 [citado 4 feb 2014]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf
4. Asociación española de cribado neonatal. Programas de cribado neonatal en España. Madrid: Asociación española de cribado neonatal.; 2013 [citado 4 feb 2014]. Disponible en: <http://aecne.es/pdf/datos2012.pdf>
5. Salleras L. La medicina clínica preventiva (I): el futuro de la prevención. Med Clin (Barc). 1994;102 Suppl 1:5-12.
6. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Diagnóstico precoz. En: Epidemiología clínica Ciencia básica para la medicina clínica. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana; 1991. p. 158-75.
7. Salleras L, Dominguez A, Fores MD. Los métodos de medicina clínica preventiva (y III). Cribados. Med Clin (Barc). 1994;102 Suppl 1:26-34.
8. Murray J, Cuckle H, Taylor G, Littlewood J, Hewison J. Screening for cystic fibrosis. Health Technol Assess. 1999;3(8):i-iv, 1-104.
9. Muir Gray JA. Cribaje. En: Atención Sanitaria Basada en la Evidencia Cómo tomar decisiones en gestión y política sanitaria. Madrid: Churchill Livingstone España, S.L.; 1997. p. 51-9.
10. Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado N° 274, (15 noviembre de 2002).

11. Ley 14/2007 de Investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado N° 159, (4 de julio de 2007).
12. Ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal. Boletín Oficial de Estado N° 298, (13 de diciembre de 1999).
13. Queiro Verdes T, Cerdá Mota T, España Fernández S. Información a padres sobre el cribado neonatal de metabolopatías: evaluación de la situación actual y establecimiento de estándares de información basada en la evidencia. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Santiago de Compostela. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: avalia-t N°. 2007 / 04.
14. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado N° 269, (06 noviembre de 2014).
15. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión Sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. Informe N°.: Avalia-t N° 2006/07.
16. Comité de ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (CEIIR). Guías éticas de investigación en biomedicina. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
17. Pámpols T, Terracini B, de Abajo Iglesias F, Feito Grande L, Martín-Arribas M, Fernández Soria J, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. Rev Esp Salud Pública. 2010;84:121-36.
18. American College of Medical Genetics. Main report. Genet Med. 2006;8(5 Suppl. 1):12S-252S.
19. Dulín-Iñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai I. Programas de cribado neonatal. An Pediatr Contin. 2006;4(1):61-5.
20. Rey Liste T, Garcia Caeiro AL. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Aplicabilidad en Galicia. Santiago de

Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t.; 2004 Contract No.: INF2004/03.

21. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for authors of CCOHTA health technology assessment reports. Ontario: CADTH; 2003.
22. Oxman A, Clarke M, Eds. Manual de revisores 4.1. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2001.
23. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York: CRD, University of York; 2009.
24. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford: Oxford University. Medical Sciences División; 2011 [citado 24 feb 2014]. Disponible en: <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>
25. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365(9477):2125-36.
26. Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res*. 2007;67(6):284-91.
27. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4133-60.
28. Auchus RJ, Witchel SF, Leight KR, Aisenberg J, Azziz R, Bachega TA, et al. Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;275213.
29. Kaye CI, Comm on G. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics*. 2006;118(3):E934-E63.
30. García Cuartero B. Pubarquia. Adrenarquia. Hirsutismo. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11(Supl 16):s143-s54.

31. Morikawa S, Nakamura A, Fujikura K, Fukushi M, Hotsubo T, Miyata J, et al. Results from 28 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in sapporo. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2014;23(2):35-43.
32. Chan CL, McFann K, Taylor L, Wright D, Zeitler PS, Barker JM. Congenital Adrenal Hyperplasia and the Second Newborn Screen. *J Pediatr*. 2013;163(1):109-13.e1.
33. Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y, et al. Efficiency of Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency in Children Born in Mainland France Between 1996 and 2003. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(2):113-20.
34. Botelho Barra C, Silva IN, Pezzuti IL, Januario JN. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(4):459-64.
35. Somboonnithiphol K, Panamonta O, Kiatchoosakun P, Jirapradittha J, Panamonta M, Lumbiganon P, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Thailand. *Asian Biomed*. 2011;5(6):855-9.
36. Gruneiro-Papendieck L, Chiesa A, Mendez V, Prieto L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: Experience and results in Argentina. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(1):73-8.
37. Strnadova KA, Votava F, Lebl J, Muhl A, Item C, Bodamer OA, et al. Prevalence of congenital adrenal hyperplasia among sudden infant death in the Czech Republic and Austria. *Eur J Pediatr*. 2007;166(1):1-4.
38. Khalid JM, Oerton JM, Dezateux C, Hindmarsh PC, Kelnar CJ, Knowles RL. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Arch Dis Child*. 2012;97(2):101-6.
39. Hird BE, Tetlow L, Tobi S, Patel L, Clayton PE. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening. *Arch Dis Child*. 2014;99(2):158-64.
40. Asociación española de cribado neonatal. Recomendaciones de la asociación española de cribado neonatal (AECNE). Indicadores básicos de calidad de un programa de cribado neonatal. Madrid.: Asociación española de cribado neonatal; 2012 [citado 3 mar 2014]. Disponible en: <http://aecne.es/pdf/recomendaciones.pdf>

41. Gidlöf S, Falhammar H, Thilen A, von Döbeln U, Ritzen M, Wedell A, et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: A retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(1):35-42.
42. Gonzalez EC, Carvajal F, Frometa A, Arteaga AL, Castells EM, Espinosa T, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Cuba: Six years of experience. *Clin Chim Acta.* 2013;421:73-8.
43. Sarafoglou K, Banks K, Gaviglio A, Hietala A, McCann M, Thomas W. Comparison of One-Tier and Two-Tier Newborn Screening Metrics for Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatrics.* 2012;130(5):E1261-E8.
44. Tajima T, Fujikura K, Fukushi M, Hotsubo T, Mitsuhashi Y. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;10 (Suppl 1):72-8.
45. Votava F, Novotna D, Kracmar P, Vinohradska H, Stahlova-Hrabincova E, Vrzalova Z, et al. Lessons learned from 5 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Czech Republic: 17-hydroxyprogesterone, genotypes, and screening performance. *Eur J Pediatr.* 2012;171(6):935-40.
46. Kaur G, Srivastav J, Jain S, Chawla D, Chavan BS, Atwal R, et al. Preliminary Report on Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism, Congenital Adrenal Hyperplasia and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: A Chandigarh Experience. *Indian J Pediatr.* 2010;77(9):969-73.
47. Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inher Metab Dis.* 2010;33 Suppl 3:S341-8.
48. Gleeson HK, Wiley V, Wilcken B, Elliott E, Cowell C, Thonsett M, et al. Two-year pilot study of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New South Wales compared with nationwide case surveillance in Australia. *J Paediatr Child Health.* 2008;44(10):554-9.
49. Cardoso CB, Fonseca AA, Oliveira MF, Pereira BB, Guimaraes MM. Congenital adrenal hyperplasia newborn screening: Rio de Janeiro experience. Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita: experiência do estado do Rio de Janeiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(1):112-9.

50. Cavarzere P, Camilot M, Teofoli F, Tato L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in North-Eastern Italy: A report three years into the program. *Horm Res.* 2005;63(4):180-6.
51. Varness TS, Allen DB, Hoffman GL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls. *J Pediatr.* 2005;147(4):493-8.
52. Shetty VB, Bower C, Jones TW, Lewis BD, Davis EA. Ethnic and gender differences in rates of congenital adrenal hyperplasia in Western Australia over a 21 year period. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(11):1029-32.
53. Reisch N, Willige M, Kohn D, Schwarz HP, Allolio B, Reincke M, et al. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):35-42.
54. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4429-38.
55. Nermoen I, Rorvik J, Holmedal SH, Hykkerud DL, Fougner KJ, Svartberg J, et al. High frequency of adrenal myelolipomas and testicular adrenal rest tumours in adult Norwegian patients with classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol.* 2011;75(6):753-9.
56. Al-Maghribi H. Congenital adrenal hyperplasia: problems with developmental anomalies of the external genitalia and sex assignment. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2007;18(3):405-13.
57. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisen L, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod.* 2008;23(7):1607-13.
58. Mueller SC, Ng P, Sinaii N, Leschek EW, Green-Golan L, VanRyzin C, et al. Psychiatric characterization of children with genetic causes of hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(5):801-10.
59. Liang HY, Chang HL, Chen CY, Chang PY, Lo FS, Lee LW. Psychiatric manifestations in young females with congenital adrenal hyperplasia in Taiwan. *Chang Gung Med J.* 2008;31(1):66-73.

60. Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead WJ, Hannon WH, Garg UC, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Follow-Up Testing for Metabolic Disease Identified by Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry; Executive Summary. *Clin Chem.* 2009;55(9):1615-26.
61. Falhammar H, Butwicka A, Landen M, Lichtenstein P, Nordenskjold A, Nordenstrom A, et al. Increased psychiatric morbidity in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):E554-60.
62. Knowles RL, Khalid JM, Oerton JM, Hindmarsh PC, Kelnar CJ, Dezateux C. Late clinical presentation of congenital adrenal hyperplasia in older children: findings from national paediatric surveillance. *Arch Dis Child.* 2014;99(1):30-4.
63. Bonfig W, Schwarz HP. Growth Pattern of Untreated Boys with Simple Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia Indicates Relative Androgen Insensitivity during the First Six Months of Life. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(4):264-8.
64. Sahai I, Marsden D. Newborn Screening. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2009;46(2):55-82.
65. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(9):490-8.
66. Lacey JM, Minutti CZ, Magera MJ, Tauscher AL, Casetta B, McCann M, et al. Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2004;50(3):621-5.
67. Janzen N, Sander S, Terhardt M, Steuerwald U, Peter M, Das AM, et al. Rapid steroid hormone quantification for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in dried blood spots using UPLC liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids.* 2011;76(13):1437-42.
68. Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: Additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2581-9.

69. Pezzuti IL, Barra CB, Mantovani RM, Januario JN, Silva IN. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(3):300-7.
70. Gidlof S, Wedell A, Guthenberg C, von Dobeln U, Nordenstrom A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study. *JAMA Pediatr*. 2014;168(6):567-74.
71. Sarafoglou K, Lorentz CP, Otten N, Oetting WS, Grebe SKG. Molecular testing in congenital adrenal hyperplasia due to 21 α -hydroxylase deficiency in the era of newborn screening. *Clin Genet*. 2012;82(1):64-70.
72. Olgemoller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab* [revista en Internet]. 2003 [citado 30 may 2014]; 88(12): Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14671170>
73. Votava F, Torok D, Kovacs J, Moslinger D, Baumgartner-Parzer SM, Solyom J, et al. Estimation of the false-negative rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(6):869-74.
74. Dhillon K, Ho T, Rich P, Xu DD, Lorey F, She JW, et al. An automated method on analysis of blood steroids using liquid chromatography tandem mass spectrometry: Application to population screening for congenital adrenal hyperplasia in newborns. *Clin Chim Acta*. 2011;412(23-24):2076-84.
75. van der Kamp HJ, Oudshoorn CGM, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, et al. Cutoff levels of 17 α -hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3904-7.
76. Pauwels G, Allegaert K, Regal L, Meulemans A. Risk factors for elevated levels of 17-hydroxyprogesterone during neonatal intensive care unit admission. *Acta Clin Belg*. 2012;67(2):88-93.

77. Sarafoglou K, Banks K, Kylo J, Pittock S, Thomas W. Cases of congenital adrenal hyperplasia missed by newborn screening in Minnesota. *JAMA*. 2012;307(22):2371-4.
78. Lee JE, Moon Y, Lee MH, Jun YH, Il Oh K, Choi JW. Corrected 17-alpha-hydroxyprogesterone values adjusted by a scoring system for screening congenital adrenal hyperplasia in premature infants. *Ann Clin Lab Sci*. 2008;38(3):235-40.
79. Yoo BK, Grosse SD. The Cost Effectiveness of Screening Newborns for Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pub Health Genomics*. 2009;12(2):67-72.
80. Nordenstrom A, Ahmed S, Jones J, Coleman M, Price DA, Clayton PE, et al. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: Implications for neonatal screening. *Horm Res*. 2005;63(1):22-8.
81. Autti-Ramo I, Makela M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: An analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta Paediatr*. 2005;94(8):1126-36.
82. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics*. 2006;117(5):S287-S95.
83. Huidobro Fernandez B, Echeverria Fernandez M, Dulin Iniguez E, Ezquieta Zubicaray B, Roldan Martin MB, Rodriguez Arnao MD, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: transitory elevation of 17-hydroxyprogesterone. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(3-4):155-62.
84. Ryckman KK, Cook DE, Berberich SL, Shchelochkov OA, Berends SK, Busch T, et al. Replication of clinical associations with 17-hydroxyprogesterone in preterm newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(3-4):301-5.
85. Waisbren SE, Albers S, Amat S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA*. 2003;290(19):2564-72.
86. Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ, Khoury MJ. Population screening for genetic disorders in the 21st

century: Evidence, economics, and ethics. *Public Health Genomics*. 2009;13(2):106-15.

87. World Health Organization. Hereditary Diseases Program. Guidelines on ethical issues in medical genetics and the provision of genetic services. Geneva: WHO; 1995.
88. Ontario Ministry of Health Long-Term Care. Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry. Toronto: Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Medical Advisory Secretariat (MAS); 2002.
89. Seo JY, Park HD, Kim JW, Oh HJ, Yang JS, Chang YS, et al. Steroid profiling for congenital adrenal hyperplasia by tandem mass spectrometry as a second-tier test reduces follow-up burdens in a tertiary care hospital: A retrospective and prospective evaluation. *J Perinat Med*. 2014;42(1):121-7.
90. Rossi C, Calton L, Brown HA, Gillingwater S, Wallace AM, Petrucci F, et al. Confirmation of congenital adrenal hyperplasia by adrenal steroid profiling of filter paper dried blood samples using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(4):677-84.

Anexos

Anexo 1. Principios del cribado

1. Principios del cribado postulados por Wilson y Jungner.

| | |
|----------------------------|--|
| Enfermedad | La enfermedad a cribar debe constituir un importante problema de salud. Debe existir una fase de latencia o de síntomas iniciales. Es necesario conocer debidamente el ciclo natural de la enfermedad (incluida la evolución desde la fase de latencia hasta la de enfermedad declarada). |
| Prueba de cribado | Debe disponerse de una prueba de cribado apropiada. La prueba debe ser aceptable para la población |
| Tratamiento | Debe existir un tratamiento aceptado para los pacientes en los que se identifica la enfermedad. Se debe establecer una norma sobre las personas que deben tratarse como enfermos. |
| Programa de cribado | El coste del programa de cribado (incluido el diagnóstico y tratamiento de los pacientes diagnosticados), debe estar económicamente equilibrado en relación con los posibles gastos totales de atención médica. El cribado debe tener continuidad, no ser un proyecto puntual. Es preciso disponer de servicios de diagnóstico y tratamiento |

Fuente: Wilson and Jungner 1968 (1).

2. Criterios para la puesta en marcha de un programa de cribado del Comité Nacional de cribado del Reino Unido.

| | |
|--------------------------|--|
| Enfermedad | Debe ser un problema de salud importante. Deben conocerse suficientemente la epidemiología y la historia natural de la enfermedad (desde su periodo de latencia hasta que se manifiesta) y debe existir un factor de riesgo detectable, un marcador de la enfermedad y un periodo de latencia o un estadio sintomático precoz. En la medida de lo posible, deberían haberse puesto en marcha todas las intervenciones coste-efectivas de prevención primaria. Si los portadores de una mutación son identificados como resultado del cribado, la evolución de estos pacientes deberá ser conocida, incluyendo las implicaciones psicológicas. |
| Prueba de cribado | Debe existir una prueba sencilla, segura, precisa y válida. Los posibles resultados de la prueba o test en la población diana deben ser conocidos y el punto de corte debe estar establecido. La prueba debe ser aceptable para la población. Debe existir un protocolo consensuado sobre el procedimiento de confirmación diagnóstica de las personas con un resultado positivo y sobre las opciones de las que disponen. Si la prueba está dirigida a detectar mutaciones y no se pueden detectar todas las posibles mutaciones, deben exponerse con claridad los criterios utilizados para seleccionar el subgrupo de mutaciones que se van a cribar. |

| | |
|----------------------------|--|
| Tratamiento | <p>Debe existir un tratamiento o intervención efectivos para los pacientes identificados en el cribado, con evidencia de que el tratamiento precoz consigue mejores resultados que el tratamiento en una fase posterior.</p> <p>Debe existir un protocolo consensuado, basado en la evidencia científica, acerca del tratamiento apropiado y a qué personas se debe ofrecer.</p> <p>El tratamiento de la enfermedad y los efectos en los pacientes deben ser optimizados en todos los niveles de la atención sanitaria.</p> |
| Programa de cribado | <p>Debe existir evidencia, procedente de ensayos clínicos aleatorios controlados bien diseñados, de la eficacia del programa de cribado para reducir la mortalidad o la morbilidad. Cuando el objetivo del cribado únicamente es dar asesoramiento a la persona para realizar una “elección informada” (p.e.: cribado de síndrome de Down o de portadores de FQ) debe existir evidencia, basada en estudios de alta calidad, de que la prueba de cribado mide los riesgos con exactitud. La información que se proporciona sobre la prueba y sus resultados debe ser útil y fácilmente comprensible para las personas que participan en el cribado.</p> <p>Debe existir evidencia de que la totalidad del programa de cribado (pruebas de cribado y de confirmación diagnóstica, tratamiento/intervención) es aceptable clínica, social y éticamente, tanto para los profesionales como para la población general.</p> <p>El beneficio del programa de cribado deberá ser más importante que los daños físicos y psíquicos (causados por las pruebas de cribado y de confirmación diagnóstica, y el tratamiento).</p> <p>El coste-oportunidad del programa de cribado debe estar económicamente equilibrado en relación con el gasto total del Sistema de Salud. Para evaluar este criterio debe usarse evidencia obtenida en análisis de coste-beneficio o de coste-efectividad y tener en cuenta el uso real de los recursos disponibles.</p> <p>Deben haberse considerado todas las demás opciones de manejo de la enfermedad (ej. mejora de tratamiento, prestación de servicios de otro tipo) para garantizar que, con los recursos disponibles, no podrían ponerse en marcha otras intervenciones más coste-efectivas ni aumentar las intervenciones usadas en la actualidad.</p> <p>Debe existir un protocolo para dirigir y monitorizar el programa de cribado con unos estándares de garantía de calidad consensuados.</p> <p>Antes del inicio del programa de cribado debe disponerse de personal e instalaciones adecuados para realizar la prueba de cribado, el diagnóstico, el tratamiento y la gestión del programa.</p> <p>Deben tenerse en cuenta todas las necesidades de manejo de la enfermedad para asegurar que el programa no se salga del presupuesto.</p> <p>Debe existir información basada en la evidencia explicando las consecuencias del cribado (pruebas de cribado y de confirmación diagnóstica, tratamiento, etc.) a disposición de los potenciales participantes, para ayudarles a tomar una decisión informada.</p> <p>Debe preverse la posible presión pública para ampliar los criterios de elegibilidad, para reducir los intervalos de cribado y para aumentar la sensibilidad de las pruebas. Las decisiones sobre estos parámetros deberán justificarse científicamente ante la población general.</p> <p>Si el cribado se realiza para detectar una mutación, el programa debe ser aceptable tanto para las personas que vayan a ser identificadas como portadoras, como para sus familiares.</p> |

Fuente: UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme 2011 (2).

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

| | |
|---------------------------------|--|
| <p>Enfermedad</p> | <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>-¿Es la enfermedad a cribar un importante problema de salud? ¿Cuáles son la carga de enfermedad, la incidencia, prevalencia, mortalidad y la discapacidad asociada?</p> <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>-¿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?</p> <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>-¿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?</p> <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>-¿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> |
| <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> <p>-¿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> <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> <p>-¿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> <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>-¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana (estudios piloto)?</p> |

| | |
|-----------------------------------|--|
| <p>Prueba de cribado</p> | <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>-¿Son los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar explícitos?</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>-¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente?</p> |
| <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> <p>-¿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> <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>-¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud? ¿Existe una valoración sobre sus posibilidades de optimización?</p> |
| <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>-¿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?</p> <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>-¿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?</p> <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>-¿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?</p> <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>-¿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?</p> |

| | |
|--|--|
| Programa de cribado | <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 respeta la autonomía y confidencialidad.</p> <p>-¿El programa completo .es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético? ¿Existe una valoración de los aspectos e implicaciones éticas?</p> <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>-¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles? ¿Existe un sistema de información adecuado que permita su completa evaluación?</p> <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>-¿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?.</p> |
| <p>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).</p> | |

Anexo 2. Aspectos éticos y legales

1. Puntos recogidos en el protocolo de cribado del comité de ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) (17).
 - La justificación de la decisión de poner en marcha el programa de cribado y sus objetivos.
 - La estimación del número de casos de enfermedad que se podrán prevenir o tratar.
 - La organización de los contactos con los miembros de la población diana de manera que se consiga la máxima participación, equidad de acceso e información.
 - El desarrollo de la ejecución de la prueba de cribado (incluyendo el control de calidad de la misma), de las pruebas de segundo nivel, y de las prestaciones preventivas o terapéuticas.
 - El coste del programa. Se debe incluir el coste de 1) organización y evaluación; 2) pruebas diagnósticas, 3) programa de garantía de calidad; 4) seguimiento de los sujetos que sean positivos en la prueba de cribado.
 - El sistema que garantice la protección de los datos de carácter personal.
 - La información que se va a proporcionar a la población diana, el proceso de información y el consentimiento informado que se va a ofrecer, así como los formularios y documentos escritos que lo sustenten.
 - El programa de la difusión de la información que se proporcionará a los miembros de la población diana, a las asociaciones de enfermos, a los profesionales y a los medios de comunicación.
 - La definición de las actividades de seguimiento que el programa requiera.

2. Participación voluntaria.

El principio de autonomía requiere que la participación en un cribado sea libre, voluntaria e informada, tal y como lo contempla la **Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica** (84).

En el cribado neonatal la población diana no tiene capacidad para la toma de decisiones, y son los progenitores, o tutores legales, los que deciden la participación o no del recién nacido en el programa. Dado que el cribado debe ofertarse para enfermedades tratables, el principio de autonomía de los padres puede entrar en conflicto con el de beneficencia para su hijo, ya que la elección de no participar podría privar al recién nacido de los beneficios del diagnóstico y tratamiento precoces, en caso de que sufriera alguno de los trastornos incluidos dentro del programa de cribado.

A pesar de ello, la participación en el cribado neonatal rara vez es obligatoria. La justificación ética de su obligatoriedad sería que la sociedad debe promover el bienestar del niño a través de la detección precoz y el tratamiento de las enfermedades seleccionadas.

Para proteger simultáneamente los principios de beneficencia y autonomía es necesario incorporar el programa de cribado a la práctica pediátrica habitual y aportar una información adecuada y comprensible y el uso del consentimiento informado (17).

Información y asesoramiento a los padres.

La información adecuada a los usuarios se considera un pilar importante del principio de autonomía. En los programas de cribado neonatal se recomienda ofrecer información por escrito, a través de folletos o cartas personalizadas, y el momento idóneo es durante el embarazo. La información debe ser sencilla, comprensible y adaptada a las características y necesidades de los usuarios (13).

Los padres deben recibir información sobre el objetivo del programa y las enfermedades a cribar, la naturaleza voluntaria de la participación en el programa, la prueba de cribado y sus posibles resultados, el proceso de confirmación diagnóstica, y los beneficios y efectos adversos del cribado (13). También se deberá informar sobre las posibilidades de prevención o tratamiento de la enfermedad una vez diagnosticada y las posibles incomodidades y acontecimientos adversos de las medidas diagnósticas, preventivas o terapéuticas que el programa conlleva (17).

Entre los posibles efectos adversos están los resultados falsos negativos y los FP, asociados a la validez y la fiabilidad de las pruebas de cribado y de confirmación diagnóstica. Los resultados FP y el retraso en la confirmación de la prueba diagnóstica son factores que causan ansiedad, estrés y problemas psico-sociales en los padres que pueden deteriorar la interacción con el recién nacido, por lo que es muy importante que los padres dispongan de una información adecuada que permita minimizar la ansiedad (81).

Una información correcta y en el momento adecuado ayuda a muchos padres a comprender la variedad de enfermedades incluidas en el programa y el proceso de cribado, lo que reduce la ansiedad y la insatisfacción con el proceso de cribado (85). El hecho de exista un escaso, o incluso nulo, conocimiento sobre el tratamiento de muchas patologías puede llevar a un aumento del estrés de los familiares, por lo que se recomienda ofrecer información sobre las enfermedades incluidas en el programa de cribado y su tratamiento antes de realizar el cribado (18).

Por otra parte, **la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica** señala que la realización de un análisis genético debe acompañarse del consejo genético a los progenitores (11). Aunque las pruebas de cribado están diseñadas para detectar a los neonatos con enfermedades metabólicas, algunas de ellas podrían identificar a portadores o personas que nunca presentarán sintomatología clínica. La correcta información sobre la condición de portador de los recién nacidos detectados requiere el correspondiente consejo genético a los progenitores.

Consentimiento informado.

Uno de los principales retos éticos en los programas de cribado neonatal es como abordar la cuestión del consentimiento informado. Según la **Ley 41/2002, de 14 de noviembre de autonomía del paciente (10)** el consentimiento informado es “la conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud.” En menores de edad puede ser expresado por sus padres o tutor legal.

Se recomienda obtener el consentimiento informado de forma expresa y normalmente por escrito, especialmente cuando los beneficios del cribado son escasos. Cuando los beneficios son claros y el programa de cribado forma parte de la práctica habitual puede no solicitarse el consentimiento por escrito, siempre que se garantice una información previa adecuada para asegurar una participación informada y voluntaria.

Las posiciones a este respecto son diferentes entre Europa y EE. UU. En este, casi todos los programas obligan a cribar a los niños y no se requiere el consentimiento de los padres, e incluso, no se aseguran de que los padres tengan conocimiento al respecto. Este tema ha sido cuestionado por los comités de ética, incluso para enfermedades como la PKU, en los que se ha hecho un llamamiento hacia la participación informada de los padres en el cribado neonatal y en el cribado genético de sus hijos. En Europa, se suele requerir el consentimiento por escrito si se va a analizar el ADN en la muestra de sangre de talón (86).

En relación a esta controversia, el informe de la OMS (87) sobre aspectos de genética médica declaró que los recién nacidos deberían tener una especial protección mediante cribado obligatorio, cuando el diagnóstico precoz y el tratamiento presenten claros efectos favorables sobre los resultados, como es el caso de la PKU y el HC. Pero el cribado no debería ser obligatorio si su principal finalidad es la de identificar y aconsejar a los padres de su condición de portadores para futuros embarazos. Respecto al consentimiento informado en enfermedades como la PKU y el HC, existen opiniones contrarias a solicitarlo, ya que la negativa de los padres a realizar el cribado podría perjudicar al niño, mientras que los que apoyan el consentimiento informado expresan su preocupación sobre los resultados de los FP y la persistencia de la ansiedad y el estigma que puede producir (88).

En España, según la **Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica**, el análisis genético exige el consentimiento informado por escrito, lo que obliga a una detallada información sobre el análisis y a la firma del consentimiento (11).

3. Registro de casos del cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal

Los registros de casos son herramientas de extraordinaria utilidad como fuentes de conocimiento de determinados problemas de salud, especialmente en aquellas patologías en las que baja incidencia favorece la dispersión de la información, como ocurre en los errores congénitos del metabolismo.

Un programa de cribado debe organizar un sistema de información personalizado que permita su evaluación. El sistema de información deberá garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal de los participantes en el programa (17). Todo programa de cribado debe mantener un fichero de datos que ha de someterse a las exigencias de **la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal**

(12), y del Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal, y demás legislación sectorial.

La implantación de un registro de casos cubriría las necesidades informativas respecto de la incidencia, la evolución, la supervivencia y otros aspectos relacionados con el cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal. Para ello, el registro debería recoger los datos de todos los nuevos casos, realizar un seguimiento activo de los mismos y disponer de un sistema de recuperación de la información con fines asistenciales, docentes y de investigación. Respecto al seguimiento, deberían establecerse una serie de indicadores, específicos de cada patología, que permitiesen vigilar la evolución de los niños afectados, así como instrumentos de medida para valorar la eficacia de las medidas terapéuticas instauradas.

4. Retención, almacenamiento y usos posteriores de muestras residuales

Los programas de cribado deben informar a los padres o representantes legales de los recién nacidos, del procedimiento de obtención de la muestra biológica y de su procesamiento, así como de las posibilidades de almacenamiento y usos de las muestras residuales para investigación, no solo a corto plazo si no también para estudios que puedan realizarse a largo plazo. Deberá informarse también de cómo se va proteger la confidencialidad del donante y de los datos obtenidos. El proceso de consentimiento informado debe dejar constancia expresa de la aceptación o el rechazo de la utilización de la muestra para fines distintos del programa de cribado del cual proceden. La utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédica se recoge en **el capítulo III y IV de la Ley de Investigación biomédica (11)**.

Anexo 3. Protocolos y estrategias de búsqueda

En enero de 2014 se realizó la primera búsqueda de la literatura desde el año 2004 y centrada en el “cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita” (actualizándose en junio). En mayo de 2014 se realizó la búsqueda correspondiente a los datos clínicos de la enfermedad (mortalidad, morbilidad, tratamiento, historia natural, diagnóstico, etc.)

1. Protocolo

Se ha buscado información en las siguientes bases de datos:

- Informes de evaluación de las agencias de tecnologías sanitarias
 - INAHTA <http://www.inahta.org>
 - HTA <http://www.nhs.uk/nhs.uk/centralandwestengland/healthtechnologyassessment>
 - 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/>
 - REPORTER <http://projectreporter.nih.gov/reporter.cfm>
- 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 (acceso a través de Bibliosaúde) <http://bibliosaude.sergas.es/Paxinas/web.aspx>
 - IBECES 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://bddoc.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://clinicatrials.gov>
 - ☐ CCT Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com>
 - ☐ 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/>
 - ☒ 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
 - ☒ Diferentes sociedades científicas relacionadas con el tema
- Búsqueda avanzada en motores de búsquedas
 - ☒ GOOGLE <http://google.com>

2. Estrategias

2.1. Búsqueda cribado neonatal de la HSC

- HTA (CRD Databases) 30-01-2014

1 (adrenal hyperplasia) 13

2 (neonatal OR newborn OR infant) AND (screening) 497

3 #1 AND #2 Desde 2004 4

- Cochrane 31/01/2014

| | | |
|-----|--|-------|
| #1 | Neonatal Screening:ti,ab,kw | 314 |
| #2 | Mass Screening or "Genetic Screening" or "Genetic Techniques" or "Screen" or "Screens" or "Screening" or "Screened":ti,ab,kw | 17371 |
| #3 | (earl* and (diagnosi* or detec*)) or (earl* and (diagnosti* or detec*)):ti,ab,kw | 7718 |
| #4 | newborn* or infant* or neonat* or child* or "Birth":ti,ab,kw | 90275 |
| #5 | #2 and #4 | 2704 |
| #6 | #3 and #4 | 1374 |
| #7 | #1 or #5 or #6 | 3892 |
| #8 | Adrenal Hyperplasia, Congenital or "CAH":ti,ab,kw | 132 |
| #9 | Adrenal Gland Diseases or "Adrenal Gland" or "Adrenal Hyperplasia":ti,ab,kw | 465 |
| #10 | Congenit* or Genet*:ti,ab,kw | 8337 |
| #11 | #9 and #10 | 51 |
| #12 | #8 or #11 | 136 |
| #13 | #12 and #7 | 9 |
| #14 | Limits 2004_2014 | 4 |

- Pubmed. 30/01/2014

| | | |
|-----|--|---------|
| #12 | #8 OR #11 | 15676 |
| #11 | #9 AND #10 | 14297 |
| #10 | Congenit*[TW] OR Genet*[TW] | 3012537 |
| #9 | "Adrenal Gland Diseases"[MH] OR "Adrenal Gland"[TW] OR "Adrenal Hyperplasia"[TW] | 66444 |
| #8 | "Adrenal Hyperplasia, Congenital" [MH] OR "CAH" [TW] | 6736 |
| #7 | #1 OR #5 OR #6 | 156103 |
| #6 | #3 AND #4 | 88570 |

| | | |
|----|--|---------|
| #5 | #2 AND #4 | 77747 |
| #4 | newborn* [TW] OR infant* [TW] OR neonat* [TW] OR child* [TW] OR "Birth" [TW] | 2519061 |
| #3 | (earl* AND (diagnosi* OR detec*)) OR (earl* AND (diagnosti* OR detec*)) | 410392 |
| #2 | "Mass Screening" [TW] OR "Genetic Screening" [TW] OR "Genetic Techniques" [TW] OR "Screen" [TW] OR "Screens" [TW] OR "Screening" [TW] OR "Screened" [TW] | 509821 |
| #1 | "Neonatal Screening" [TW] | 8095 |

- Embase 31/01/2014

| | |
|---|-----|
| 1. "Neonatal Screening".ti,hw,ab,kw, tw. | |
| 2. ("Mass Screening" or "Genetic Screening" or "Genetic Techniques" or "Screen" or "Screens" or "Screening" or "Screened").ti,hw,ab,kw,tw. | |
| 3. (earl* and (diagnosi* or detec*)).mp. or (earl* and (diagnosti* or detec*)).ti,hw,ab,kw,tw. [mp-title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] | |
| 4. .. (newborn* or infant* or neonat* or child* or "Birth").ti,hw,ab,kw,tw. | |
| 5. 2 and 4 | |
| 6. 3 and 4 | |
| 7. 1 or 5 or 6 | |
| 8. ("Adrenal Hyperplasia, Congenital" or "CAH").ti,hw,ab,kw,tw. | |
| 9. ("Adrenal Gland Diseases" or "Adrenal Gland" or "Adrenal Hyperplasia").ti,hw,ab,kw,tw. | |
| 10. (Congenit* or Genet*).ti,hw,ab,kw,tw. | |
| 11. 9 and 10 | |
| 12. 8 or 11 | |
| 13. 7 and 12 | |
| 14. .. (Letter* or Editorial* or Congress* or Conference* or Meeting*).ti,hw,ab,pt,kw, tw. | |
| 15. .. (((("Neonatal Screening" or ("Mass Screening" or "Genetic Screening" or "Genetic Techniques" or "Screen" or "Screens" or "Screening" or "Screened") and (newborn* or infant* or neonat* or child* or "Birth")) or ((earl* and (diagnosi* or detec*)) or (earl* and (diagnosti* or detec*))) and (newborn* or infant* or neonat* or child* or "Birth"))) and ("Adrenal Hyperplasia, Congenital" or "CAH" or ("Adrenal Gland Diseases" or "Adrenal Gland" or "Adrenal Hyperplasia") and (Congenit* or Genet*))) not (Letter* or Editorial* or Congress* or Conference* or Meeting*).ti,hw,ab,pt,kw,tw. | |
| 16. limit 15 to 2004_ 2014 | 422 |

- Isi Web of Science 31-01-2014

| | | |
|------|---------|--|
| #14 | 230 | Limit to Articles or Review |
| # 13 | 263 | #12 AND #7 |
| # 12 | 2,865 | #11 OR #8 |
| # 11 | 2,361 | #10 AND #9 |
| # 10 | 548,078 | TS=(Congenit* OR Genet*) |
| # 9 | 6,17 | TS= ("Adrenal Gland Diseases" OR "Adrenal Gland" OR "Adrenal Hyperplasia") |
| # 8 | 1,17 | TS= ("Adrenal Hyperplasia, Congenital" OR "CAH") |
| # 7 | 47,365 | #6 OR #5 OR #1 |
| # 6 | 23,159 | #4 AND #3 |
| # 5 | 27,367 | #4 AND #2 |
| # 4 | 619,08 | TS=(newborn* OR infant* OR neonat* OR child* OR "Birth") |
| # 3 | 157,787 | TS=((earl* AND (diagnosi* OR detec*)) OR (earl* AND (diagnosti* OR detec*))) |
| # 2 | 287,531 | TS=("Mass Screening" OR "Genetic Screening" OR "Genetic Techniques" OR "Screen" OR "Screens" OR "Screening" OR "Screened") |
| # 1 | 1,016 | TS="Neonatal Screening" Limito all lines to 2004_2014 |

- IME 31/01/2014

| | | |
|---|---|---|
| 1 | Campos básicos="hiperplasia suprarrenal congenita" | |
| 2 | Campos básicos="glandula adrenal" , Campos básicos="glandulas adrenales" | |
| 3 | Campos básicos="hiperplasia suprarrenal " , Campos básicos="hiperplasia adrenal " | |
| 4 | Campos básicos="cribado neonatal" , Campos básicos="cribado prenatal " , Campos básicos="cribado recién nacido" | |
| 5 | (1 OR 2 OR 3) | |
| 6 | (4 AND 5) | |
| 7 | limit 2004_2014 | 3 |

- Clinical Trials

Screen* AND “Adrenal Hyperplasia” 3

- Buscadores: Google

Distintas estrategias buscadas:

(neonatal) AND screening AND (hyperplasia congenital)
filetype:pdf 2004..2014 site:gov 268

(neonatal) AND screening AND (hyperplasia congenital)
filetype:pdf 2004..2014 site:nih. Gov 28

(neonatal) AND screening AND (hyperplasia congenital)
program filetype:pdf 2004..2014 site:nih.go 27

2.2. Búsqueda aspectos clínicos de la enfermedad

- Pubmed 08-05-2014

| | | |
|-----|---|--------|
| #14 | Search #4 AND #12 Filters: Publication date from 2004/01/01 to 2014/12/31 | 77 |
| #13 | Search #4 AND #12 | 130 |
| #12 | Search #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 938936 |
| #11 | Search «Latent Phase»[ALL] | 632 |
| #10 | Search «early intervention» [ALL] | 11233 |
| #9 | Search «early treatment» [ALL] | 12597 |
| #8 | Search «Primary Prevention» [ALL] | 23812 |
| #7 | Search «Natural History» [ALL] | 40662 |
| #6 | Search «Morbidity» [ALL] | 254437 |
| #5 | Search «Mortality»[ALL] | 757439 |
| #4 | Search #1 OR #2 OR #3 | 6191 |
| #3 | Search «Congenital Adrenal Hyperplasia»[TW] | 6191 |
| #2 | Search «Adrenal Hyperplasia Congenital» [TW] | 5164 |
| #1 | Search «Adrenal Hyperplasia Congenital»[MH] | 5163 |

- Embase 09-05-2014

| | | |
|----|--|-----|
| 1. | congenital adrenal hyperplasia/ | |
| 2. | (Mortality or Morbidity or "Natural History" or "Primary Prevention" or "early treatment" or "early interventionOR latent Phase").ti,sh,hw,ab,kw,tw. | |
| 3. | "adrenal hyperplasia congenital".ti,sh,hw,ab,kw,tw. | |
| 4. | "congenital adrenal hyperplasia".ti,sh,hw,ab,kw,tw. | |
| 5. | 1 or 3 or 4 | |
| 6. | 2 and 5 | |
| 7. | limit 6 to yr="2004 - 2014" | 156 |

Anexo 4. Niveles de evidencia del “Oxford Center for Evidence-Based Medicine” 2011 (24).

| 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) | Revisión sistemática de estudios de cohorte incipientes (inception cohort studies). | Estudios de cohorte incipientes (inception cohort studies). | Estudio de cohorte o brazo control de cohorte 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 daños más 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 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 o de 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.

†: Generalmente una revisión sistemática es mejor que un estudio individual.

Anexo 5. Tablas de evidencia de los estudios incluidos.

| Autor, año (referencia) | Tipo de estudio | Objetivo del estudio | Conclusiones de los autores | Nivel de la evidencia* |
|-------------------------|---|--|--|------------------------|
| Gidlöf, 2014 (70) | Estudio de seguimiento prospectivo. | Determinar la efectividad del programa de cribado neonatal para la HSC en Suecia. | El cribado de la HSC fue muy efectivo en la detección de las formas con pérdida salina de la HSC y por tanto reduciendo la mortalidad. Los casos adicionales con aparición tardía, fueron detectados en la infancia y adolescencia, reduciendo la sensibilidad de las formas más leves de la enfermedad. El VPP fue alto a pesar de la baja tasa de rellamadas en los neonatos a término. Es necesario realizar mejoras para aumentar la efectividad del cribado entre los recién nacidos pretérmino. | 3 |
| Hird, 2014 (39) | Estudio de casos y controles. | Investigar si una proporción de varones con pérdida salina mueren sin diagnosticar debido a los síntomas no específicos de la enfermedad. | Los autores no apoyan la hipótesis de que, en su población sin cribado, los varones con pérdida salina mueran antes de ser diagnosticados. Los neonatos detectados por el cribado han mostrado presentar una hiponatremia más leve que los detectados por la clínica. Todos los neonatos del grupo control con pérdida salina debutaron con hiponatremia. El impacto del cribado sobre la morbimortalidad es un componente importante de los criterios para evaluar la validez del cribado. Con limitaciones, este estudio no sugiere que la ausencia de cribado conlleve un incremento de la mortalidad por HSC. Se requiere más investigación para conocer el impacto sobre la morbilidad. | 4 |
| Knowles, 2014 (62) | Serie de casos prospectiva. (Seguimiento activo de la Unidad de Vigilancia pediátrica de Gran Bretaña). | Describir la presentación clínica y las secuelas, incluyendo las crisis por pérdida salina de los nuevos casos diagnosticados de HSC en niños de un año de edad en una población sin cribado neonatal. | En Gran Bretaña, cada año 30 niños debutan con HSC entre los 1-15 años de edad. Los niños con mayor edad presentan pubertad precoz, rápida maduración de la epifisis y virilización genital que suele ser irreversible y que puede tener consecuencias de salud y calidad de vida a largo plazo. Casi un tercio de los niños afectados son obesos antes de iniciar la terapia con esteroides. El cribado neonatal tiene el potencial de evitar manifestaciones clínicas serias en niños mayores con HSC no reconocida, aunque también podría detectar otros niños que pueden permanecer asintomáticos y en los cuales el beneficio del tratamiento es incierto. | 4 |
| Seo, 2014 (89) | Serie de casos prospectiva. Estudio de seguimiento retrospectivo. | Analizar con LC-MS/MS las muestras de sangre de talón con resultados anómalos mediante FIA del programa de cribado de la HSC y prospectivamente evaluar la utilidad clínica del LC-MS/MS como segundo método de cribado. | Los datos muestran que el perfilado de esteroides mediante LC-MS/MS reduce la carga de seguimiento de los FP, mejorando el VPP del programa de cribado. El uso de este método como prueba de segundo nivel para los resultados positivos mejora la práctica clínica, sobre todo en donde se criba un elevado de recién nacidos prematuros. Actualmente el método no es lo suficientemente rápido para sustituir al FIA como primera prueba de cribado de forma rutinaria, pero podría emplearse en los prematuros, en los que la probabilidad de encontrar niveles elevados de 17-OHP es alta. | 3-4 |

| Autor, año (referencia) | Tipo de estudio | Objetivo del estudio | Conclusiones de los autores | Nivel de la evidencia* |
|--|--|---|---|------------------------|
| Falhammar, 2013 (61) | Estudio de casos y controles. | Estudiar los desórdenes psiquiátricos, suicidio y el abuso de sustancias como el alcohol u otras drogas, en varones con HSC. | Los varones con HSC presentan una morbilidad psiquiátrica incrementada que no se observó en los grupos con la forma más grave de la enfermedad. El diagnóstico tardío en las formas más leves podría explicar este fenómeno. Los nacidos con anterioridad a la introducción del cribado neonatal presentaron una mayor afectación, tal vez por presentar una edad más avanzada en el momento del estudio. | 4 |
| González, 2013 (42) | Estudio de seguimiento retrospectivo. | Mostrar los principales resultados de los primeros 6 años del cribado de la HSC en Cuba. | En Cuba el programa de cribado neonatal nacional permite la detección temprana de la HSC, incrementa el conocimiento de la enfermedad y sienta las bases para lograr un consenso para su tratamiento y seguimiento. Sin embargo, para mejorar los parámetros, se debería de implementar un algoritmo con puntos de corte ajustados por la edad gestacional y el peso al nacer. | 3 |
| Chan, 2013 (32) | Estudio de seguimiento retrospectivo. | Evaluar la efectividad de la incorporación de una segunda etapa en el cribado para la HSC en Colorado e informar de las características asociadas con los casos identificados en la primera etapa de cribado frente a la segunda. | El empleo de una única etapa de cribado perdió cerca del 30% de los casos de HSC clásica en el estado de Colorado. La incorporación de una segunda etapa de cribado puede mejorar el funcionamiento del programa de cribado para la HSC. | 3 |
| Gidlöf, 2013 (41) | Estudio de seguimiento retrospectivo. | Evaluar el efecto de la mejora en la atención sanitaria en los pacientes con HSC a lo largo de la historia y evaluar los efectos del cribado neonatal para esta enfermedad en Suecia. | Los resultados de este estudio sugieren que, al contrario de lo que se cree, tanto los niños como las niñas con HSC con pérdida salina son igualmente perdidos de forma clínica. El cribado neonatal mejora la detección de estos casos salvando vidas en ambos sexos. La forma no clásica de la enfermedad fue diagnosticada más frecuentemente en mujeres que en varones, lo que conllevó a un predominio de las mujeres en esta cohorte. | 3 |
| Botelho, 2012 (34) Peruzzi, 2014 (69). Mismos datos que el año 2012. | Estudio de seguimiento prospectivo-retrospectivo†. | Determinar los puntos de corte de la 17-OHP más coste-efectivos e identificar los principales factores implicados en el programa piloto del cribado neonatal de la HSC en Minas Gerais. Brasil. Comunicar los resultados del programa piloto de Minas Gerais (Brasil). | El ajuste de los puntos de corte de la 17-OHP en función del peso al nacer fue una medida coste-efectiva para reducir los FP. Los resultados de este programa piloto sugieren que el cribado para la HSC podría tener beneficios para la población pediátrica. El cribado neonatal de la HSC es importante en países en vías de desarrollo como Brasil, donde la HSC está infradiagnosticada. Con un gran potencial en la identificación de los niños con la enfermedad de forma precoz. El seguimiento y monitorización de los niños con resultados positivos es crucial para asegurar el diagnóstico correcto y calcular la incidencia real. | 3 |

| Autor, año (referencia) | Tipo de estudio | Objetivo del estudio | Conclusiones de los autores | Nivel de la evidencia* |
|-------------------------|---|--|---|------------------------|
| Coulm, 2012 (33) | Estudio de seguimiento retrospectivo. | Evaluar la eficacia del programa nacional francés de cribado neonatal de la HSC. | La eficiencia del cribado neonatal universal para la HSC fue moderada en los recién nacidos a término y muy baja en los prematuros. Se recomienda la interrupción del cribado neonatal rutinario actualmente en Francia para los recién nacidos prematuros. | 4 |
| Khalid, 2012 (38) | Seguimiento activo de la Unidad de Vigilancia pediátrica de Gran Bretaña. | Estimar la incidencia de la HSC diagnosticada clínicamente, las características clínicas y el beneficio potencial del cribado neonatal. | Aproximadamente 1:18 000 recién nacido en Gran Bretaña tienen HSC. Igual número de niños y niñas debutan clínicamente en el primer año de vida, pero los varones presentan manifestaciones más graves, como crisis suprarrenales. Sobre el 70% de los niños con crisis salinas podrían ser detectados de forma más precoz mediante el cribado. | 3 |
| Finkelstein, 2012 (54) | Estudio de casos. | Describir las características clínicas en una cohorte de pacientes (niños y adultos) con HSC. | La monitorización de los niños con formas clásicas debería incluir la presión sanguínea la actividad de la renina plasmática. La profilaxis de la osteoporosis y el cribado de la hiperplasia de restos de los testículos deberían empezar en la infancia. | 4 |
| Pauwels, 2012 (76) | Serie de casos- controles retrospectiva. | Buscar los factores de riesgo para elevados niveles de 17-OHP en los recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos de neonatos. | El factor de riesgo predominante para un resultado FP en el cribado en la unidad de cuidados intensivos de neonatos es la edad gestacional. La administración prenatal de betametasona y el peso al nacer son factores de riesgo más complejos. Estas observaciones apoyan el empleo de nuevos puntos de corte basados en la edad gestacional para reducir la tasa de FP. | 4 |
| Reisch, 2012 (53) | Serie de casos retrospectiva. | Estudiar la crisis suprarrenal en pacientes con HSC clásica. (Crisis suprarrenal: estado agudo de deterioro de la salud que requiere administración intravenosa de glucocorticoides e ingreso hospitalario). | Los datos muestran que las crisis suprarrenales son un problema clínico importante en la HSC clásica con déficit de 21-OH a lo largo de toda la vida, pero sobre todo en la infancia. La adaptación específica a la edad y la prevención de la repetición de las crisis, podría ayudar a reducir la morbilidad debida a estas crisis suprarrenales en la HSC por déficit de 21-OH. | 4 |
| Sarafoglou, 2012 (43) | Estudio de cohortes retrospectivo. | Comparar las tasas de FP, FN y VPP de un protocolo de rellamada (segunda muestra de sangre) frente a la incorporación de una prueba de segundo nivel en el cribado de la HSC (muestra inicial de sangre). | Comparando los dos protocolos de cribado, la tasa de FP permanece alta, el VPP permanece bajo, y los FN ocurren con más frecuencia de la comunicada. Los profesionales deberían estar en guardia con los resultados negativos del cribado ya que no necesariamente están libres de la enfermedad. Por tanto, en cualquier paciente con síntomas relacionados con la HSC debería ser inmediatamente diagnosticado. | 3 |

| Autor, año (referencia) | Tipo de estudio | Objetivo del estudio | Conclusiones de los autores | Nivel de la evidencia* |
|--|---|---|--|------------------------|
| Tajima 2012 (44) Morikawa 2014 (31) (mismos datos que Tajima 2012, a mayores aporta datos de rellamadas). | Estudio de seguimiento retrospectivo. | Revisar las bases que dirigen la implementación de un programa de cribado neonatal y revisar los métodos y los resultados en la ciudad de Sapporo para identificar las opciones futuras en el cribado de la HSC. | Se resume la historia del cribado neonatal de la HSC en Japón así como sus logros en la mejora de la asistencia sanitaria a nivel nacional. Se debe de realizar un seguimiento a los pacientes detectados por el cribado para mejorar la efectividad del mismo. Además, el LC-MS/MS ha sido adaptado para disminuir la tasa de FP. Es necesario seguir mejorando la efectividad del cribado. | 3 |
| Votava, 2012 (45) | Estudio de seguimiento prospectivo y retrospectivo. | Resumir la experiencia de 5 años de cribado neonatal de la HSC en la república Checa y evaluar la relación entre los niveles de 17-OHP en la muestra inicial de cribado y el genotipo en los pacientes con HSC, así como analizar los FP. | El cribado neonatal de la HSC permite detectar las formas más graves de la enfermedad pero falla en la identificación de las formas más leves. Por tanto, se requiere la experiencia y el juicio de los profesionales expertos para evaluar a los recién nacidos que presenten síntomas independientemente del resultado del cribado y para la administración del tratamiento. La tasa de FP fue muy elevada, principalmente en los neonatos con un bajo peso al nacer. Estos resultados podrían mejorarse con la incorporación de una prueba de segundo nivel que realice un perfilado de los esteroides implicados o a través de un análisis genético molecular de al menos el gen CYP21A2. | 3 |
| Bonfig, 2011 (63) | Estudio de seguimiento retrospectivo. | Analizar retrospectivamente el patrón de crecimiento precoz y la maduración ósea en niños con virilización simple (varones) no tratados. | Durante los primeros seis meses la velocidad de crecimiento (altura) no es marcadamente elevada en niños con virilización simple sin tratar, lo que indica que son relativamente insensibles a los andrógenos en ese periodo. Después de los seis meses la velocidad se incrementa significativamente y la elevación de los andrógenos conlleva al avance de la maduración ósea. Esta observación tiene implicaciones para disminuir la dosis de hidrocortisona en los niños con HSC durante los primeros seis meses de vida. Debido a que las formas leves de la enfermedad pueden ser perdidas por el cribado, se debe garantizar una vigilancia de los síntomas clínicos y los signos de virilización simple. | 3 |
| Dhillon, 2011 (74) | Estudio de seguimiento prospectiva. | Justificar una el empleo de una prueba de segundo nivel en el cribado mediante LS-M/MS. | El empleo de LC-MS/MS como prueba de segundo nivel de cribado con perfilado de varios esteroides reduce la tasa de FP la carga de seguimiento clínico de estos resultados. También puede detectar casos que son perdidos por el análisis de la 17-OHP independientemente del peso al nacer. | 3 |

| Autor, año (referencia) | Tipo de estudio | Objetivo del estudio | Conclusiones de los autores | Nivel de la evidencia* |
|-----------------------------|---|---|--|------------------------|
| Huidobro, 2011 (83) | Serie de casos retrospectiva. | A través del cribado neonatal de la HSC implementado, identificar a los pacientes con elevación transitoria de 17-OHP y compararlo con pacientes con deficiencia de la 21-OH. | Los recién nacidos con niveles de 17-OHP ligeramente elevados y resultados normales del: examen físico, equilibrio ácido-base, glicemia, electrolitos y factores estresantes perinatales, deberían ser evaluados cuidadosamente. La decisión sobre tratarlos debería posponerse hasta tener los resultados diagnósticos. | 4 |
| Janzen, 2011 (67) | Serie de casos retrospectiva. | Desarrollar un método rápido y contundente para reemplazar el empleo del inmunoensayo. | El acortamiento del tiempo del análisis cromatográfico permite confirmar o descartar los resultados procedentes del ELISA en el mismo día. La cuantificación del 21-deoxicortisol permite la diferenciación de los prematuros con estrés de los afectados por la enfermedad. La cuantificación de la 17-OHP por LC-MS/MS está libre de reacciones cruzadas que dan lugar a un elevado número de FP del método ELISA. | 4 |
| Nermoen, 2011 (55) | Estudio de seguimiento | Determinar la frecuencia de anomalías suprarrenales e hiperplasia de restos suprarrenales en los testículos (TART) en pacientes con HSC e investigar la asociación de estas patologías con el sexo, enfermedad y el nivel hormonal. | Es importante que los clínicos estén en alerta en cuanto a los tumores suprarrenales benignos y los testiculares que ocurren de forma frecuente en el déficit por 21-OH. Además, estos hallazgos parecen reflejar una inapropiada terapia con glucocorticoides, lo que sienta las bases para las nuevas terapias fisiológicas. | 3 |
| Rossi, 2011 (90) | Estudio de casos y controles retrospectivo. | Desarrollar un método selectivo y específico para confirmar los FP como prueba de segundo nivel en el programa de cribado. | El método UPLC-MS/MS (<i>ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry</i>) es un método que permite la detección de 5 esteroides relacionados con la HSC que útil como diagnóstico secundario para reducir los resultados FP debidos al estrés o patologías que inducen a una elevación transitoria de los niveles de 17-OHP. | 4 |
| Shetty, 2011 (52) | Serie de casos retrospectivo. | Evaluar la incidencia, la distribución por sexo, edad de diagnóstico, presentación clínica y morbilidad de los niños con HSC del oeste de Australia. | La incidencia estimada de la HSC es similar a la encontrada en otros países. La razón incrementada de niñas en relación a los varones no es la que se espera de una enfermedad con herencia autosómica recesiva. El retraso en el diagnóstico en los varones, con la consecuente aparición de crisis, podría ser evitado con el cribado neonatal. La elevada incidencia en las etnias aborígenes ha sido un novedoso hallazgo. | 4 |
| Somboonnithiphol, 2011 (35) | Estudio de seguimiento prospectivo. | Evaluar la incidencia de la HSC en recién nacidos en el Hospital de Srinagarind (Tailandia). | La incidencia de la HSC en recién nacidos en el Hospital de Srinagarind fue más elevada que la incidencia comunicada en Tailandia. Se debería considerar la implementación del cribado universal para todos los recién nacidos pero con mejoras como el acortamiento de los tiempos de rellamadas, así como el entrenamiento de los profesionales de salud y la información a los padres. | 3 |

| Autor, año (referencia) | Tipo de estudio | Objetivo del estudio | Conclusiones de los autores | Nivel de la evidencia* |
|-------------------------|---|--|--|------------------------|
| Auchus, 2010 (28) | Guía consenso del Fundación CARES (<i>Congenital Adrenal Hyperplasia Research, Education, and Support</i>). | Discutir los objetivos de los centros de cuidado integral para los recién nacidos, niños, adolescentes y adultos con HSC. Realizar una guía para coordinar los cuidados de salud entre los diferentes niveles asistenciales para obtener la mejor atención para los afectados de HSC y de sus familiares. | Tomando al paciente como referencia, los pilares de un centro integral de cuidado son: coordinar la eficiencia entre los diferentes niveles asistenciales, desde el diagnóstico hasta las diferentes etapas de crecimiento y desarrollo, y apoyar a los pacientes y familiares. Debe existir un equipo multidisciplinar formado por internistas, pediatras, enfermeras, nutricionistas, consejeros genéticos, etc., para el cuidado de estos pacientes. | NA |
| Kaur, 2010 (46) | Estudio de seguimiento retrospectivo. | Establecer un escenario de cribado neonatal en la India que sienta las bases para futuras iniciativas. Confirmar la incidencia del hipotiroidismo congénito, la HSC y la G-6-PD. | Los datos preliminares de prevalencia mostraron que la G-6-PDD es la enfermedad más prevalente seguida del hipotiroidismo congénito y la HSC. Son necesarios más esfuerzos para emprender y concienciar de la importancia de las pruebas de prevención para implementar un cribado con éxito en la India. | 3 |
| Loukas, 2010 (47) | Estudio de seguimiento retrospectivo. | Revisar la experiencia en el desarrollo del cribado en 45 000 neonatos a lo largo de 30 meses en Grecia. Establecer los puntos de corte para las patologías cribadas. | El análisis mediante MS/MS es una herramienta que permite expandir el cribado neonatal. El panel incluye más de 40 enfermedades metabólicas. Para obtener un diagnóstico definitivo se repitió el análisis y se confirmó la prueba empleando GC/MS, LC-MS/MS, análisis genético o FIA-MS/MS. | 3 |
| Mueller, 2010 (58) | Serie de casos prospectiva. | Caracterizar la morbilidad psiquiátrica en niños con causas genéticas de hiperandrogenismo. | Los datos sugieren que en los niños con HSC se debería realizar una evaluación rutinaria para los desórdenes psiquiátricos y del comportamiento. Como medidas preventivas se debería asesorar a los padres para estar alerta sobre la aparición de los síntomas. Los hallazgos sugieren que los varones con causas genéticas de hiperandrogenismo podrían tener un riesgo elevado de desarrollar desorden de hiperactividad por déficit de atención y de trastornos del comportamiento destructivo. | 4 |
| Speiser, 2010 (27) | Guía de práctica clínica basada en la evidencia.‡ | Desarrollar una guía de práctica clínica de la HSC. | Se recomienda el cribado neonatal universal para la deficiencia grave de 21-OH seguida de pruebas confirmatorias. Se recomienda el tratamiento prenatal siga siendo experimental. El diagnóstico se sustenta en la información hormonal y clínica, el análisis genético se reserva para los casos dudosos y consejo genético. La dosis de glucocorticoides deberían ser minimizados para evitar la iatrogenia del síndrome de Cushing. En los pacientes con HSC clásica se recomiendan los mineralocorticoides, y en niños, suplementos de sodio. No se recomienda el uso de terapias experimentales para promover el crecimiento y el retraso de la pubertad; se sugiere evitar la adrenalectomía. Las guías de cirugía enfatizan en la reparación genital precoz en una única etapa en las niñas con virilización importante. Los profesionales de la salud deberían tener en cuenta la calidad de vida. Se recomienda la monitorización las complicaciones potenciales en la transición a la edad adulta. Finalmente recomiendan el uso prudente de medicación durante el embarazo y en pacientes sintomáticos sin HSC clásica. | NA |

| Autor, año (referencia) | Tipo de estudio | Objetivo del estudio | Conclusiones de los autores | Nivel de la evidencia* |
|--------------------------------|---|--|---|------------------------|
| Dietzen, 2009 (60) | Panel de expertos basado en la evidencia†. | Formar un comité para estandarizar las guías de laboratorio para la confirmación de los resultados positivos del cribado para el beneficio de los recién nacidos. Se revisaron 29 patologías incluida la HSC. | La gradación de la evidencia se realizó siguiendo los criterios de la <i>US Preventive Services Task Force</i> . La evaluación de los resultados es difícil por la condición de enfermedades raras, por la falta de estandarización en el manejo de la enfermedad y la variabilidad de la expresión del mismo enzima en los diferentes pacientes. Concluyen que el MS/MS es una plataforma universal prometedora para la identificación de errores congénitos del metabolismo. Para la HSC, señalaron que la calidad de la evidencia era elevada y la recomendación es fuerte en cuanto a la mejora de salud y que los beneficios superan los daños. | NA |
| Yoo and Grosse, 2009 (79) | Análisis de coste-efectividad. | Evaluar el coste-efectividad del cribado neonatal de la HSC en EE.UU. en términos de prevenir la muerte en la infancia. | Tras el empleo de los estándares comunes para analizar el coste-efectividad, y basado en la evidencia disponible, los resultados indican que el cribado neonatal de la HSC tiene pocas probabilidades de ser coste-efectivo. Con supuestos optimistas favorables al cribado, la razón coste-efectividad podría estar en el rango empleado de forma común (aunque arbitrario) de \$50 000-100 000 por año de vida salvado. Bajo asunciones conservadoras, la HSC podría lograr el criterio de \$300 000 por año de vida salvado, que es coherente con valores de coste-beneficio empleados en las políticas normativas de EE.UU. Sin embargo, bajo asunciones menos favorables, el cribado de la HSC podría llegar a costar más de \$2,8 millones por año de vida salvado lo que no sería coste-efectivo bajo ningún concepto. | NA |
| Gleeson, 2008 (48) | Estudio comparativo de cohortes prospectivas. | Evaluar los beneficios y la utilidad de la implementación de un programa de cribado neonatal de la HSC en Australia a través de un programa piloto en unos estados comparado con la vigilancia de casos en otros estados del país. | En base a la clara prevención del deterioro clínico y de las consecuencias a largo plazo de las crisis suprarrenales en las formas con pérdida salina, el cribado neonatal para la HSC parece estar justificado en Australia. Existen, además, perspectivas de mejora del funcionamiento del programa. | 3 |
| Gruñeiro-Papendieck, 2008 (36) | Estudio de seguimiento retrospectivo†. | Comunicar la experiencia de 9 años de cribado neonatal de la HSC en Buenos Aires (Argentina) entre 1997-2006. | Los resultados confirman los beneficios del cribado de neonatal de la HSC en Argentina con una elevada incidencia de las formas clásicas de la enfermedad. Sin embargo, es necesario un mayor esfuerzo para extender el programa y conseguir datos más precisos de la incidencia real de las formas clásicas y no clásicas de la HSC. | 3 |

| Autor, año (referencia) | Tipo de estudio | Objetivo del estudio | Conclusiones de los autores | Nivel de la evidencia* |
|-------------------------|--|--|--|------------------------|
| Hagenfeldt, 2008 (57) | Estudio de casos y controles. | Evaluar la influencia del genotipo en mujeres con HSC sobre el patrón de menstruación, fertilidad y embarazos. | La fertilidad está asociada con la gravedad de la mutación, una de las razones podría ser que menos mujeres con HSC viven en relaciones heterosexuales y no se plantean tener hijos. Los embarazos y los nacimientos están reducidos en mujeres con HSC principalmente debido a razones psico-sociales. Los hijos de las mujeres con la enfermedad no presentaron diferencias significativas con los controles. | 4 |
| Lee, 2008 (78) | Serie de casos-controles retrospectiva. | Obtener valores corregidos de los niveles de 17-OHP para ajustar los puntos de corte en función de un índice desarrollado basados en la condición de prematuro. | Este estudio probó un nuevo parámetro: un nivel de 17-OHP corregido para el cribado neonatal de la HSC, especialmente en prematuros. Este método podría ayudar a reducir la tasa de FP, evitar pruebas innecesarias de seguimiento y prevenir el diagnóstico incorrecto y el juicio erróneo del tratamiento. | 4 |
| Liang, 2008 (59) | Serie de casos. | Investigar las manifestaciones psiquiátricas en mujeres jóvenes con HSC en Taiwan. | Las necesidades de estas pacientes no fueron cubiertas satisfactoriamente y fue necesaria una intervención psiquiátrica. El diagnóstico precoz, seguido de una intervención adecuada para los pacientes y familiares conseguiría mejores resultados en salud mental en etapas posteriores. Los profesionales deberían estar alerta de las posibles necesidades de un adecuado manejo del paciente y de su evaluación psiquiátrica. | 4 |
| Al-Maghribi, 2007 (56) | Serie de casos retrospectiva. | Evaluar las características clínicas, problemas especiales y las intervenciones correctivas en todos los pacientes con HSC seguidos en el centro médico King Hussein (Jordania). | Los datos indican que los recién nacidos con el desarrollo anómalo de los genitales externos deberían ser diagnosticados lo antes posible para minimizar las complicaciones médicas, psicológicas y sociales. El cribado neonatal para esta enfermedad podría identificar a los neonatos con riesgo de sufrir crisis suprarrenales potencialmente mortales y prevenir la incorrecta asignación de sexo de las niñas afectadas. | 4 |
| Grosse, 2007 (26) | Revisión sistemática | Revisar la literatura epidemiológica sobre la frecuencia de la mortalidad (estudios de cohortes) de la HSC con pérdida salina para asesorar sobre la inclusión de un programa de cribado neonatal. Datos procedentes en su mayor parte de países Europeos. | La evidencia sugiere que el porcentaje de mortalidad por crisis suprarrenal en recién nacidos en poblaciones de economía avanzada y sin cribado neonatal para la HSC fue del 4%. Aunque el cribado se realiza en varios países, son necesarios más estudios que aporten información fiable sobre el número de muertes prevenidas. Además se debería evaluar en base a la evidencia, los beneficios potenciales, los perjuicios y el coste-efectividad del cribado. | 1 [§] |
| Janzen, 2007 (68) | Estudio de seguimiento. Serie de casos retrospectivo. | Mejorar el perfilado de esteroides por LC-MS/MS como prueba de segundo nivel de cribado de la HSC. | Nuestro procedimiento a través de LC-MS/MS como prueba de segundo nivel puede disminuir los FP del cribado estándar de la HSC. Los análisis de 6 min permiten un reanálisis inmediato para todos los resultados positivos de la primera prueba mediante inmunoensayo. | 3 |

| Autor, año (referencia) | Tipo de estudio | Objetivo del estudio | Conclusiones de los autores | Nivel de la evidencia* |
|-------------------------|--|---|---|------------------------|
| Strnadová, 2007 (37) | Estudio de casos retrospectivo. | Estimar el número de niños que murieron de HSC sin reconocer en Austria y la república Checa en los últimos 13 años antes de la introducción del cribado neonatal para esta patología. | Tres niños de 242 probablemente murieron debido a HSC no detectada y por tanto no tratada. Estos casos podrían beneficiarse del cribado neonatal de la HSC. Estos hallazgos señalan la importancia del diagnóstico y el tratamiento temprano que son requisitos esenciales a la hora de introducir un cribado neonatal. | 4 |
| Carroll, 2006 (82) | Análisis coste-utilidad. | Determinar el coste-efectividad de cada componente de un programa de cribado mediante MS/MS para la PKU, HSC, HC, deficiencia de biotinidasa, enfermedad de jarabe de arce, galactosemia, homocistinuria y MCADD, en comparación con no cribar. | Todas, excepto dos patologías, fueron dominantes sobre la estrategia de no cribar, es decir, produjeron más AVAC (años de vida ajustados por calidad) y ahorraron costes. Las dos excepciones fueron el cribado de la HSC con un coste de 20 357 \$ por AVAC ganado y el cribado de la galactosemia, con un coste de 94 000 \$ por AVAC. Teniendo en cuenta el umbral de 50 000 \$ /AVAC, considerado convencionalmente aceptable, el cribado de la galactosemia no sería coste-efectivo. | NA |
| kaye, 2006 (29) | Consenso del Comité de genética de la Academia Americana de Pediatría. | Aportar información para ayudar a los pediatras y a otros profesionales sobre su papel en el cribado neonatal del Sistema nacional de salud. | Las hojas informativas del Comité de genética de la Academia Americana de Pediatría, fueron actualizadas, incorporando los avances en los aspectos tecnológicos, aspectos éticos, etc. Entre las diferentes patologías revisadas se encuentra la HSC y los tópicos abordados fueron, entre otros, el cribado neonatal, el consentimiento informado, el MS/MS, el análisis genético, la toma de la muestra y los recién nacidos pretérmino. | NA |
| Autti-Rämö, 2005 (81) | Análisis de costes. | Aportar la información básica, basada en la evidencia, en la implementación de un nuevo programa de cribado empleando MS/MS. | Información conjunta de diferentes patologías; no aporta datos de la HSC por separado. Señalan que los AVAC ganados fueron de un máximo de €25 000. La prevención de minusvalías graves en un recién nacido podría reducir los costes a un máximo de €18 000 por AVAC ganado. | NA |
| Cardoso, 2005 (49) | Estudio de seguimiento†. | Evaluar las concentraciones de 17-OHP en sangre total de las muestras del cribado neonatal de la HSC en Río de Janeiro, Brasil. | La concentración de 17-OHP empleada en el cribado neonatal mostró ser un método eficaz para diferenciar los neonatos con y sin la forma clásica de la HSC. Los afectados presentan elevados niveles de 17-OHP desde los primeros días de vida, incrementándose en la segunda prueba de cribado. En las formas virilizantes simples, las concentraciones son más bajas que las formas con pérdida salina. | 3 |
| Cavarzere, 2005 (50) | Estudio de seguimiento†. | Evaluar la incidencia de la HSC en el Norte de Italia y la eficiencia del programa de cribado del Noreste de Italia. Ajustar los puntos de corte de la 17-OHP en función de la edad gestacional y peso al nacer. | Tras 33 meses de cribado, se encontró una incidencia de 1:21 380 recién nacidos. En 5 de los 6 recién nacidos afectados, el diagnóstico fue establecido solo después de un resultado positivo de cribado, que previno las crisis salinas graves en estos neonatos. Los puntos de corte basados en la edad gestacional redujo la tasa de FP entre los prematuros. Se propone mantener el cribado de la HSC en el Noreste de Italia empleando puntos de corte en función de la edad gestacional, esperando que estos datos promuevan un programa de cribado a nivel nacional. | 3 |

| Autor, año (referencia) | Tipo de estudio | Objetivo del estudio | Conclusiones de los autores | Nivel de la evidencia* |
|-------------------------|---|---|--|------------------------|
| Merke, 2005 (25) | Revisión sistemática § | Revisar la epidemiología, genética, patofisiología, diagnóstico y manejo de la HSC, y aportar una visión general de los retos y futuras terapias. | A lo largo de los últimos 50 años se ha incrementado el conocimiento sobre la patofisiología de la HSC y el manejo del tratamiento continúa mejorando. La genética, el estudio de la enfermedad y la heterogeneidad clínica hace que el diagnóstico y el tratamiento sean un reto. Muchos aspectos clínicos sin resolver hacen necesario investigaciones a mayores. Hoy en día, la mejora de la calidad de vida de los pacientes requiere una comprensión más profunda de la regulación de la producción de esteroides suprarrenales. Se continúa con desarrollo de nuevas terapias para mejorar el tratamiento. | 1§ |
| Van der Kamp 2005 (75) | Serie de casos retrospectiva. | Investigar si los puntos de corte de la 17-OHP en función de la edad gestacional o el peso al nacer, presentan una mayor sensibilidad y especificidad. | Este estudio demuestra que la edad gestacional es mejor predictor de los niveles de 17-OHP en los recién nacidos, con una especificidad mayor que el peso al nacer, a pesar que la determinación de la edad gestacional es un parámetro menos fiable que el peso. Los puntos de corte basados en la edad gestacional presentan mejores resultados de especificidad y sensibilidad. | 4 |
| Varness, 2005 (51) | Serie de casos. Estudio de seguimiento retrospectivo. | Caracterizar los recién nacidos en Wisconsin con HSC (deficiencia de 21-OH) que no fueron identificados por el cribado neonatal y examinar los niveles de 17-OHP según el género. | Se observaron diferencias de los niveles de 17-OHP entre los niños y las niñas, con un mayor número de falsos negativos en estas. Los principales objetivos del cribado, en cuanto a la prevención de las crisis en las formas con pérdida salina y la incorrecta asignación de sexo, se han cumplido. Sin embargo, los profesionales no deberían asumir que el cribado neonatal identifica todos los casos afectados. A pesar de algún caso ocasional perdido, los objetivos se cumplieron con los puntos de corte empleados. Ninguno de los neonatos falsos negativos murió o presentó crisis por pérdida salina o fue incorrectamente asignado. Por tanto, disminuir el punto de corte para verificar un mayor número de casos no se considera una estrategia coste-efectiva. | 3 |
| Lacey, 2004 (66) | Serie de casos retrospectiva. | Desarrollar y validar un nuevo método basado en la determinación simultánea de 17-OHP, cortisol y androstenediona para lograr un mejor perfilado de esteroides. | El método de LC-MS/MS para el análisis de 17-OHP y otros esteroides en las muestras de sangre del programa de cribado de la HSC es más preciso que el método convencional por inmunoensayo. Sin embargo el tiempo requerido es demasiado elevado para ser empleado como una prueba rutinaria inicial, pero podría ser utilizado como prueba de segundo nivel para reducir los FP. | 4 |

CARES: Congenital Adrenal Hyperplasia Research, Education and Support.

AVAC: año de vida ajustado por calidad.

NA: no aplicable.

*Clasificación de los estudios según el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (24).

† En muchos casos no se indica de forma detallada el diseño metodológico. Se aportan datos del programa de cribado pero no señala se los datos se han sido recogidos de forma prospectiva o retrospectiva.

‡ no indica la evidencia.

§ no cumple con algunos criterios de calidad.

