

Efectividad clínica del cribado neonatal de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita Clásica por déficit de 21-OH. Actualización y análisis de los programas autonómicos

Newborn screening for classic congenital
adrenal hyperplasia.

Update and assessment of regional
programs

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ACIS, Avalia-t

Efectividad clínica del cribado neonatal de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita Clásica por déficit de 21-OH. Actualización y análisis de los programas autonómicos

Newborn screening for classic congenital
adrenal hyperplasia.

Update and assessment of regional
programs

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Efectividad clínica del cribado neonatal de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita Clásica por déficit de 21-OH. Actualización y análisis de los programas autonómicos / Paula Cantero Muñoz, Lucinda Paz Valiñas. — Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2021.

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

NIPO: 133-21-008-3

Depósito Legal: C 531-2021

1. Tamizaje Neonatal. 2. Hiperplasia Suprarrenal Congénita 3. Planes y Programas de Salud I. España. Ministerio de Sanidad. II. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

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

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Fecha de edición: 2021

Edita: Ministerio de Sanidad.

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS); Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t.

NIPO: 133-21-008-3

Depósito Legal: C 531-2021

Contacto: avalia-t@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t, de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 14 de octubre de 2019 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019).

Para citar este informe:

Cantero Muñoz P, Paz Valiñas L. Efectividad clínica del cribado neonatal para la detección precoz de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita clásica por déficit de 21-OH. Actualización y análisis del estudio piloto. Madrid: Ministerio de Sanidad. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico; Avalia-t; 2021.

Autoría:

Paula Cantero Muñoz. Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para el Conocimiento en Salud (ACIS)

Lucinda Paz Valiñas. Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para el Conocimiento en Salud (ACIS)

Documentalistas:

Beatriz Casal Acción. Documentalistas. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para el Conocimiento en Salud (ACIS)

Teresa Mejuto Martí. Documentalistas. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para el Conocimiento en Salud (ACIS)

Secretaría:

Noemí Raña Villar. Administrativa. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para el Conocimiento en Salud (ACIS)

Revisión externa:

M^a Luz Couce Pico. Jefa de Servicio de Neonatología y Directora de la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Elena Dulín Iñiguez. Responsable de Laboratorio de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid (hasta noviembre de 2018).

Amparo Rodríguez Sánchez. Pediatra Endocrino del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Agradecimientos:

A la Asociación Española de Hiperplasia Suprarrenal Congénita por su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Declaración de intereses:

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

Índice

Lista de abreviaturas	11
Resumen	15
Summary	21
1. Justificación	27
2. Alcance y objetivo	29
2.1. Alcance	29
2.2. Objetivos	30
3. Metodología	33
3.1. Revisión de la literatura	33
3.2. Proceso de selección de estudios	34
3.3. Evaluación de la calidad y aplicabilidad de la evidencia	35
3.4. Extracción de datos y síntesis de la evidencia	35
3.5. Participación de los pacientes	36
3.6. Información del estudio piloto	36
4. Resultados	39
4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	39
4.1.1. Programas de cribado	40
4.1.2. Epidemiología y características de la enfermedad	42
4.2. Resultados de los estudios en marcha de próxima publicación	42
5. Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa	47
5.1. Características de la enfermedad	49
5.1.1. Incidencia al nacimiento y prevalencia de la HSC clásica	49
5.1.2. Bases genéticas y moleculares de la HSC clásica	49
5.1.3. Historia natural y características clínicas de la HSC clásica	50
5.1.4. Diagnóstico	52
5.1.5. Cribado neonatal de la HSC clásica	54

5.1.6.	Tratamiento de la HSC	59
5.1.7.	Morbilidad, mortalidad y pronóstico	62
5.2.	Evaluación de los programas de cribado de la HSC clásica	65
5.2.1.	Tasa de detección	65
5.2.2.	Sensibilidad y especificidad de la prueba	70
5.2.3.	Tasa de falsos positivos y valor predictivo positivo	75
5.2.4.	Falsos negativos de la prueba	80
5.2.5.	Beneficios del cribado de HSC	87
5.3.	Evaluación económica	91
5.4.	Aspectos sociales, calidad de vida y participación de pacientes y cuidadores	93
5.4.1.	Búsqueda bibliográfica	93
5.5.	Consideraciones legales y éticas	99
6.	Conclusiones finales	103
	Referencias bibliográficas	119
	Anexos	129
Anexo 1.	Estrategia de búsqueda	129
Anexo 2.	Valoración de la calidad metodológica de los estudios	141
Anexo 3.	Formulario de participación de los pacientes, cuidadores y/o sus representantes	150
Anexo 4.	Objetivos e indicadores de calidad del programa de cribado del SNS	153
Anexo 5.	Normativas autonómicas	157
Anexo 6.	Tablas de evidencia	159
Anexo 7.	Estudios excluidos	177

Lista de abreviaturas

4-A: 4-androstenediona.

11-DC: 11-deoxicortisol.

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona.

21-OH: 21- α -hidroxilasa.

21-OHD: déficit de 21- α -hidroxilasa.

ACTH: Hormona adrenocorticotropa.

AECNE: Asociación Española de Cribado Neonatal.

AEHSC: Asociación Española de Hiperplasia Suprarrenal Congénita.

AEP: Asociación Española de Pediatría.

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad.

AVG: Años de vida Ganados.

CAH: *Congenital Adrenal Hyperplasia*.

CC.AA.: Comunidades Autónomas.

CI: Coeficiente Intelectual.

CISNS: Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

DELFIA: *Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluoroimmunoassay*.

EG: Edad gestacional.

Esp: Especificidad.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

EUA: Estados Unidos de América.

ESPE: Sociedad de Endocrinología Pediátrica Europea.

ETS: Evaluación de Tencologías Sanitarias.

FEDER: Federación Española de Enfermedades Raras.

FIA: Fluoroimmunoensayo.

FN: Falso negativo.

FP: Falso positivo.

FSFI: Índice de Función Sexual Femenino.

GC: Glucocorticoide.

HSC: Hiperplasia Suprarrenal Congénita.

HGMD: Base de Datos *Human Gene Mutation*.

MC: Mineralocorticoide.

MSCBS: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

MS/MS: Espectrometría de masas en tándem.

LC-MS/MS: Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem.

NSNMRD: Porcentaje de solicitud de nueva muestra por resultado dudoso o positivo.

PCN: Programa de Cribado Neonatal.

PN: Peso al nacer.

PS: Forma perdedora de sal o de pérdida salina.

RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

RIA: Técnica Radioinmunológica.

TRF-FIA: Fluoroimmunoensayo a tiempo retardado.

RN: Recién Nacido.

SESCS: Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud.

Sen: Sensibilidad.

SICN: Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SOP: Síndrome de ovario poliquístico.

TART: Tumor testicular de resto suprarrenal.

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

TRF-FIA: Fluoroimmunoensayo en tiempo retardado.

VN: Verdaderos negativos.

VP: Verdaderos positivos.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

VS: Forma virilizante simple.

Lista de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación (PICOD)	30
Tabla 2. Bases de datos biomédicas consultadas en la búsqueda bibliográfica	33
Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios que evalúan los programas de cribado y la validez diagnóstica de la prueba	34
Tabla 4. Características de los estudios en marcha	43
Tabla 5. Cumplimiento previo de los requisitos de implantación de la HSC en un programa de cribado	45
Tabla 6. Deficiencias enzimáticas de esteroidogénesis más frecuentes que inducen HSC	48
Tabla 7. Clasificación de la HSC por déficit de 21-OHD	51
Tabla 8. Protocolos de cribado en una etapa: edad toma de muestra y método de detección	57
Tabla 9. Protocolos de cribado en dos etapas: edad toma de muestra y método de detección	58
Tabla 10. Recomendaciones de tratamiento de las guías de práctica clínica	60
Tabla 11. HSC clásica: número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento	66
Tabla 12. Características de los casos de HSC en función del sexo y método de detección	69
Tabla 13. HSC: sensibilidad y especificidad de los programas de cribado	71
Tabla 14. Porcentaje de solicitud de nueva muestra	73
Tabla 15. HSC: número absoluto, porcentaje de falsos positivos y valor predictivo positivo	77
Tabla 16. HSC: falsos negativos en función del fenotipo y sexo	81
Tabla 17. Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I)	83
Tabla 18. Características y validez analítica de los programas de cribado incluidos en la revisión (II)	85
Tabla 19. Principales hallazgos y conclusiones de los estudios sobre calidad de vida y experiencias de pacientes y familiares	96
Tabla 20. Principales hallazgos de la participación de pacientes	99
Tabla 21. Comparativa del grado de cumplimiento de los requisitos clave.	115

Lista de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios	40
Figura 2. Valoración de la calidad de los estudios de eficacia diagnóstica	41

Resumen

Introducción: la inclusión de una enfermedad en un programa de cribado debe realizarse de manera racional y eficiente para aquellos cribados de los que se disponga de suficiente evidencia científica sobre los beneficios en salud y los estudios de coste-efectividad. La efectividad, seguridad y eficiencia clínica del cribado neonatal de la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) fue evaluada en el año 2013 y los resultados indicaron cierto grado de incertidumbre en el cumplimiento de 9 de los 18 requisitos esenciales para su implantación recogidos en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” del Ministerio de Salud. Además, la evaluación económica realizada en 2014 indicó que su incorporación al programa de cribado neonatal del SNS podría ser coste-efectiva, aunque con cierto grado de incertidumbre en la decisión. Este informe de evaluación se realiza dentro del plan de trabajo de la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) para analizar la nueva evidencia científica sobre el cribado neonatal de la HSC.

Objetivos: actualizar la evidencia existente sobre la efectividad clínica del cribado neonatal de la HSC clásica por déficit de 21-OH; reevaluación del grado de cumplimiento de los requisitos nacionales para la implantación de programas de cribado consensuados en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” que sirva de base para la toma de decisiones sobre su inclusión en el programa de cribado neonatal (PCN) de la cartera común básica de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Métodos: revisión sistemática de la literatura científica. Se utilizó como punto de partida un informe previo de evaluación realizado en 2013 por Avalia-t y se procedió a la actualización de las diferentes estrategias de búsqueda, teniendo en cuenta el límite temporal utilizado (2014 – actualidad). Las búsquedas se realizaron en las principales bases de datos biomédicas: MedLine, Embase, Cochrane Library, HTA, DARE, INAHTA, CADTH, GIN, Tripdatabse, entre otras, y se actualizaron periódicamente de las búsquedas. El proceso se completó con la revisión manual de la bibliografía de los artículos incluidos, y con una búsqueda general en internet en páginas oficiales de programas de cribado, organizaciones y/o sociedades científicas. La lectura de los títulos y resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda fue realizada por dos investigadoras de manera independiente y ciega conforme a unos criterios de selección previamente establecidos y resolviendo por consenso cualquier discrepancia. Además, se incorporó al análisis los datos de las CC.AA. que incluían el cribado de la HSC clásica en sus carteras complementarias.

Dicha información fué facilitada por la Unidad de Programas de Cribado de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública del MSCBS, a través de la información registrada en el Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal (SICN) por las respectivas CC.AA., e incluyó información referente al rendimiento de la prueba y al algoritmo de cribado. Para incorporar la perspectiva de los pacientes y conocer el grado de aceptabilidad, se diseñó un formulario de recogida de datos que incluyó aspectos específicos dirigidos a conocer el impacto de la enfermedad en el paciente, familiares y cuidadores y, las experiencias y expectativas relacionadas con el proceso de cribado.

Resultados y Discusión: la búsqueda sistemática recuperó 426 referencias, de las que se incluyeron 29 por cumplir los criterios de selección previamente definidos: 13 referentes a programas de cribado y 16 relativos a las características de la enfermedad. A través de la revisión manual de la bibliografía, de la búsqueda general en internet y de las actualizaciones periódicas realizadas hasta abril de 2020, se localizaron dos estudios adicionales, dos informes de evaluación económica y un programa de cribado, sumando un total de 32 estudios incluidos. A través de la búsqueda en páginas oficiales gubernamentales, se localizaron los resultados de 11 programas de cribado, de los que fueron incluidos 5, haciendo un total de 18 estudios y programas de cribado incluidos. Todos los estudios y programas de cribado seleccionados fueron estudios de cohortes de base poblacional con recogida de datos prospectiva, realizados 6 de ellos en Europa. La calidad de los estudios se evaluó según la herramienta QUADAS-2 para estudios de validez diagnóstica, obteniendo en general, un bajo riesgo de sesgo y una elevada aplicabilidad. Para el apartado de epidemiología y características de la enfermedad, se incluyeron 2 guías de práctica clínica y 6 revisiones sistemáticas 4 de ellas con metanálisis, todas de buena calidad metodológica, evaluadas con los instrumentos AGREE II y AMSTAR-2, respectivamente. Para valorar la eficiencia, se incluyó un informe de evaluación económica realizado por el SESCS y un estudio de coste-efectividad canadiense, y para valorar los aspectos sociales, la calidad de vida y las experiencias y percepciones de pacientes, familiares y cuidadores se incluyeron dos revisiones sistemáticas, una revisión integrativa y un estudio descriptivo. A través de la difusión del formulario/encuesta en las asociaciones de pacientes y sociedades científicas, se logró la participación directa de un representante de pacientes y de 4 familiares/cuidadores.

Características de la HSC clásica

La HSC engloba un grupo de trastornos endocrinos de carácter hereditario que se caracterizan por producir insuficiencia suprarrenal y grados variables

de manifestaciones hiper- o hipoandrogénicas. El déficit de 21-hidroxilasa (21-OH) es la forma más frecuente que representa el 90-95% de los casos y en el que se produce un bloqueo variable de la síntesis de glucocorticoides (GC) y mineralocorticoides (MC) y producción excesiva de andrógenos. La variabilidad clínica de este déficit de 21-OH se caracteriza por un espectro muy amplio de síntomas cuya gravedad depende del compromiso funcional de la enzima (total o parcial) y de la que se conocen dos fenotipos: 1) las formas clásicas: representan las formas más graves, debutan en el periodo neonatal y se subdividen en función del grado de deficiencia de aldosterona en formas perdedoras de sal (PS) y virilizantes simple (VS) y 2) las formas no clásicas: representan las formas moderadas-leves, se manifiestan durante la infancia tardía, adolescencia o edad adulta con grados variables de exceso de andrógenos y a veces asintomática. En la forma PS existe un déficit de cortisol y aldosterona que se manifiesta con crisis de pérdida de sal en las primeras semanas de vida, que sin tratamiento evoluciona a un cuadro de deshidratación, acidosis metabólica e hipoglucemia, coma y/o muerte. La forma VS no suele presentar crisis de pérdida de sal, y los recién nacidos (RN) pueden presentar al nacer alteraciones de los genitales externos que permiten el diagnóstico clínico. La morbilidad asociada impacta en todas las etapas de la vida, especialmente en la infancia, y se asocia con alteraciones físicas y del desarrollo que limitan las actividades de la vida diaria (especialmente en la infancia) y generan secuelas psicosociales que impactan de manera importante en la calidad de vida, de los pacientes y de sus familias; con frecuencia produce algún tipo de enfermedad psiquiátrica, problemas de conducta y adaptación social; secuelas cognitivas irreversibles como discapacidad intelectual o problemas del desarrollo de la identidad de género, debido a una incorrecta asignación del sexo al nacer. El tratamiento consiste en reemplazar las hormonas deficitarias para evitar las crisis salinas y prevenir las complicaciones letales en las primeras semanas de vida, así como suprimir la síntesis de andrógenos para evitar la virilización, controlar los signos de androgenismo y mejorar las consecuencias en la vida adulta. Para ello se administran dosis supra fisiológicas de GC y MC, hasta alcanzar un equilibrio entre el hiperandrogenismo y el hipercortisolismo. Sin embargo, el uso crónico de GC unido a la complejidad de elección del régimen y ajuste de la dosis aumenta el riesgo de efectos adversos durante el crecimiento y edad adulta asociadas al sobre- o infra- tratamiento, que pueden afectar al desarrollo, función cognitiva, reproductiva o sistema cardiovascular, entre otros. En términos de pronóstico, se indica que con tratamiento adecuado los pacientes pueden tener una esperanza de vida similar a la población general, y que el tratamiento de reemplazo hormonal administrado de forma precoz, ayuda a prevenir la pérdida de sal y las complicaciones relacionadas antes de la aparición de los síntomas.

Características de los programas de cribado de la HSC clásica

El periodo de latencia de la HSC clásica es breve, por lo que requiere un tiempo de respuesta rápido especialmente en las formas PS que pueden producir la muerte del neonato en las primeras semanas de vida. El cribado de la enfermedad se realiza mediante la cuantificación del nivel de 17-OHP en muestra de sangre (biomarcador principal) con técnicas de fluoroinmunoensayo a tiempo retardado (TRF-FIA), siendo el método DELFIA® el más empleado. Sin embargo, tanto la 17-OHP como el resto de biomarcadores utilizados también son indicativos de las formas no clásicas de HSC, de la deficiencia 11 β -hidroxilasa (11 β -OHD) u otras deficiencias de la esteroidogénesis, por lo que es importante realizar un diagnóstico diferencial mediante la determinación del perfil de hormonas esteroideas. El rendimiento de la prueba es limitado y tiene poca especificidad para algunos anticuerpos de 17-OHP, lo que genera reacciones cruzadas con otros esteroides suprarrenales especialmente en prematuros. Entre las causas de FP destacan la prematuridad y el bajo peso al nacer, así como la presencia de enfermedades concurrentes, el estrés o la administración de esteroides. Para mejorar el rendimiento de la prueba se desarrolló un anticuerpo más específico para 17-OHP y se recomienda realizar un protocolo de cribado en dos niveles: como primer nivel realizar FIA estratificando los umbrales de corte en función de la edad gestacional y/o peso al nacer, y como segundo nivel utilizar la cromatografía líquida acoplada a tándem masas (LC-MS/MS) para determinar el perfil de hormonas esteroideas.

Para el conjunto de programas de cribado evaluados en esta revisión, se detectaron 1228 casos de HSC clásica (PS + VS) mostrando una tasa de detección de 6.46 casos por cada 100 000 RN. El 1.2% de los casos se detectaron en España, siendo la tasa de detección de 5.48 / 100 000 RN. Según el método de detección, a través del cribado se detectaron más casos que por sospecha clínica (58% vs 42%) y mayoritariamente niños (85% vs 28%), mientras que por sospecha clínica la proporción de niñas fue mayor (72% vs 15%). Teniendo en cuenta el estado de salud en el momento del diagnóstico, entre el 47% y el 69% de los pacientes detectados por cribado estaban asintomáticos, ascendiendo al 75% en el contexto español. El 79% (15/19) de los programas evaluados utilizó un protocolo de cribado en una etapa con FIA como método analítico (DELFIA®, AutoDELFIA, GSP) y el 21% (4/19) un protocolo en dos etapas, con FIA como prueba rutinara de primer nivel y LC-MS/MS como segundo nivel. A nivel nacional, todas las CC.AA. utilizaron un protocolo de cribado en un paso, con FIA y mayoritariamente DELFIA®. En términos de algoritmos de cribado

y umbrales de positividad se observó una gran heterogeneidad, tanto a nivel nacional como internacional, que impactó de manera importante en los resultados. Con independencia del protocolo utilizado, la Sen y Esp comunicadas por los programas fueron buenas. La sensibilidad (Sen) osciló entre el 94% - 100% y la especificidad (Esp) valores próximos al 100%. En términos de rellamada, los programas que utilizaron un protocolo en una etapa presentaron un porcentaje de rellamadas 5.5 veces superior al de los programas que usaron un protocolo en dos etapas. Esto supone un aumento importante de la carga de trabajo y necesidad de realizar nuevas pruebas, con el coste económico asociado y el estrés emocional para las familias. En cuanto a los falsos positivos (FP), los programas de cribado en una etapa presentaron un elevado número de FP y dos veces superior al de los programas de cribado en dos etapas. De forma concordante, todos los estudios mostraron peores resultados entre los RN prematuros y/o de bajo peso al nacer, comparado con los RN a término, estimando una diferencia entre 2 y 10 veces superior. A nivel nacional, el %FP detectado fue del más de 4 veces superior al de los estudios internacionales. El valor predictivo positivo (VPP) de la prueba fue bajo y próximo al 3% en el cribado en una etapa, que aumentó al 5% en el cribado en dos etapas. Para el conjunto de programas analizados se registraron 26 FN, de los cuales el 65% fueron sobre formas VS y el 27% sobre formas PS. Entre las causas de falsos negativos (FN) se incluyen el tratamiento de la madre con GC durante el embarazo, la administración de esteroides debido a la prematuridad o la presencia de mutaciones leves-moderadas.

En base a los datos disponibles se estima que la proporción de pacientes potencialmente beneficiados por el cribado fue del 58% con diferencias importantes en función del sexo. Por sospecha clínica se identificó al 42% de los casos que incluyó al 30% de las niñas y al 12% de los niños, y por cribado se identificó al 49% de los niños y al 9% de las niñas. Teniendo en cuenta el estado de salud en el momento del diagnóstico, entre el 47% y el 69% de los pacientes detectados por cribado estaban asintomáticos, ascendiendo al 75% en el contexto español. Los más beneficiados por el cribado serían los RN varones ya que no suelen presentar signos evidentes que faciliten su detección antes de debutar con una crisis suprarrenal y tienen mayor probabilidad de retraso diagnóstico y de fallecer a causa de una crisis salina potencialmente evitable. El cribado también permitiría evitar la asignación incorrecta de sexo en las niñas que nacen con genitales muy virilizados o reducir el tiempo para corregir una asignación errónea, con lo que reduciría las secuelas físicas y psicológicas derivadas, y en último término permitiría reducir el tiempo de ingreso hospitalario.

Conclusiones

- La evidencia sobre la efectividad de los programas de cribado neonatal de la forma clásica de HSC evaluados en esta revisión es de calidad moderada, y se basa en estudios de cohortes de base poblacional con recogida de datos de carácter prospectivo, revisiones sistemáticas con metanálisis y guías de práctica clínica.
- En el cribado de la HSC clásica existe gran heterogeneidad en los algoritmos de cribado en términos de estratificación de los puntos de corte, criterios de rellamada, reanálisis y/o derivación a confirmación diagnóstica, así como en los protocolos utilizados (una o dos etapas).
- El rendimiento de la prueba de los programas que realizan el cribado en una etapa es limitado, pero mejora al ajustar los umbrales de positividad en función de la edad gestacional y/o peso al nacer y utilizar la LC-MS/MS como prueba de segundo nivel. El protocolo en dos etapas reduce los resultados FP y mejora el VPP.
- Se estima que en ausencia de cribado cerca de la mitad de los casos podrían no ser diagnosticados o sufrir un retraso diagnóstico, especialmente los recién nacidos varones.
- La actualización de la evidencia solventa las dudas existentes sobre 6 de los 9 requisitos esenciales de implantación con incertidumbre en la evaluación previa. Entre estos destacan la efectividad del inicio temprano del tratamiento en la mejora del pronóstico de la enfermedad y el beneficio en la reducción de la morbilidad. Sin embargo, la nueva evidencia no aclara las incertidumbres previas sobre el beneficio en términos de mortalidad, la validez de la prueba o la obtención del beneficio esperado del programa debido al breve periodo de latencia que requiere un tiempo de respuesta rápido (especialmente en las formas con pérdida salina).
- Es necesario consensuar un algoritmo y protocolo de cribado adecuado y específico que maximice el rendimiento de la prueba y mejore la comparabilidad de los resultados, así como contar con una unidad clínica de seguimiento multidisciplinar especializada en esta enfermedad.
- Es recomendable establecer indicadores específicos sobre resultados en salud, y definir niveles óptimos y aceptables de algunos indicadores de proceso, como el porcentaje de FP. Toda esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de los objetivos de calidad establecidos y la toma de decisiones.

Summary

Introduction: the inclusion of an illness in a screening programme should be carried out in a rational and efficient way in the case of screenings for which sufficient scientific evidence on health benefits and cost-effectiveness studies is available. The effectiveness, safety and clinical efficiency of neonatal screening for classic congenital adrenal hyperplasia (CAH) was evaluated in 2013 and reported uncertainty in the fulfilment of 9 of the 18 essential requirements for implementation set out in the Spanish Ministry of Health's "Framework Document on Population Screening". In addition, the economic evaluation carried out in 2014 shown that their incorporation into the Spanish Newborn Screening Programme could be cost-effective, although with uncertainty in the decision. This HTA report is carried out as part of the working plan of the Network of Health Technology Assessment Agencies (RedETS) to analyse new scientific evidence on neonatal screening of CAH.

Aims: to update the evidence on the clinical effectiveness of neonatal screening for CAH due to 21-hydroxylase deficiency; to reassess the degree of compliance with national requirements for implementing screening programmes agreed in the "Framework Document on Population Screening" to serve as a basis for decision making on their inclusion in the neonatal screening programme in the common basic service portfolio of the Spanish National Health System.

Methods: a systematic review of the scientific literature. A previous HTA report carried out in 2013 by Avalia-t was used as a starting point and the different search strategies were updated, taking into account the time limit used (2014 - present). The searches were carried out in the main biomedical databases: MedLine, Embase, Cochrane Library, HTA, DARE, INAHTA, CADTH, GIN, and Tripdatabase, among others, and the searches were regularly updated. The process was completed with a manual review of the bibliography of the articles included, and with a general internet search on the official websites of screening programmes, organisations and/or scientific societies. The titles and abstracts of the articles resulting from the search were reviewed by two researchers independently and blindly according to previously established selection criteria and resolving any discrepancies by consensus. The analysis also included data from the Spanish autonomous regions that include classic CAH screening in their additional screening programmes. This information was provided by the Screening Programmes Unit of the Spanish Ministry of Health. In order to incorporate the patients' perspective and to determine the degree of acceptability, a data collection

survey was designed that included specific aspects aimed at understanding the impact of the disease on the patient, family members and caregivers, and the experiences and expectations related to the screening process.

Results and Discussion: the systematic search retrieved 426 references, of which 29 were included because they met the previously defined selection criteria: 13 referring to screening programmes and 16 referring to disease characteristics. Through the manual review of the literature, the general internet search and regular updates up to April 2020, two additional studies, two economic evaluation reports and a screening programme were found, making a total of 32 studies included. Through the manual search on official government websites, the results of 11 screening programmes were located, of which 5 were included, making a total of 18 studies and screening programmes included. All selected studies and screening programmes were population-based cohort studies with prospective data collection, six of which were carried out in Europe. The quality of the studies was evaluated according to the QUADAS-2 tool for diagnostic validity studies, generally obtaining a low risk of bias and a high applicability. For the section on epidemiology and disease characteristics, 2 clinical practice guidelines and 6 systematic reviews were included, 4 with meta-analysis, all of high quality, evaluated with the AGREE II and AMSTAR-2 instruments, respectively. To assess efficiency, an economic evaluation report by the Evaluation Service of the Canary Islands Health System (SESCS) and a Canadian cost-effectiveness study were included, and to assess social aspects, quality of life and the experiences and perceptions of patients, families and caregivers, two systematic reviews, an integrative review and a descriptive study were included. By disseminating the survey to patient associations and scientific societies, the direct participation of one patient representative and 4 family members/caregivers was achieved.

Characteristics of classic CAH

CAH comprises a group of hereditary endocrine disorders characterised by adrenal insufficiency and varying degrees of hyper- or hypo-androgenic manifestations. 21-hydroxylase (21-OH) deficiency is the most common form, accounting for 90-95% of cases and leading to variable blockage of glucocorticoid (GC) and mineralocorticoid (MC) synthesis and excessive androgen production. The clinical variability of this 21-OH deficit is characterised by a very broad spectrum of symptoms whose severity depends on the functional impairment of the enzyme (total or partial) and of which two phenotypes are known: 1) the classic forms: these represent the more severe

forms, beginning in the neonatal period and subdivided according to the degree of aldosterone deficiency into salt-wasting (SW) and simple virilizing (SV) forms and 2) the non-classical forms: these represent the moderate-mild forms, manifesting themselves during late childhood, adolescence or adulthood with varying degrees of excess androgens and which at times are asymptomatic. In the SW form, there is a deficit of cortisol and aldosterone that manifests itself in salt loss crises in the first weeks of life, which without treatment, develops into dehydration, metabolic acidosis and hypoglycaemia, coma and/or death. The SV form usually does not present salt loss crises, and newborns may present external genital alterations at birth that allow clinical diagnosis. The associated morbidity impacts on all stages of life, especially in childhood, and is associated with physical and developmental alterations that limit daily activities and generate psychosocial sequelae that significantly impact the quality of life; it often results in some form of psychiatric illness, behavioural and social adjustment problems; irreversible cognitive sequelae such as intellectual disability or problems with gender identity due to incorrect sex assignment at birth. Treatment consists of replacing hormone deficiencies in order to avoid saline crises and prevent lethal complications in the first weeks of life, as well as suppressing androgen synthesis to avoid virilisation, control the signs of androgenism and improve the consequences in adult life. For this purpose, supra-physiological doses of GC and MC are administered, until a balance between hyperandrogenism and hypercortisolism is achieved. However, chronic use of GC coupled with the complexity of regimen choice and dose adjustment increases the risk of adverse effects during growth and adulthood associated with over- or under-treatment, which can affect development, cognitive and reproductive function, or the cardiovascular system, among others. In terms of prognosis, it is indicated that with adequate treatment patients can have a life expectancy similar to that of the general population, and that hormone replacement treatment administered at an early stage helps prevent salt loss and related complications before the onset of symptoms.

Characteristics of classic CAH screening programmes

The latency period of classic CAH is short, requiring a rapid response time especially in the SW forms that can lead to the death of the infant in the first weeks of life. Screening is performed by quantifying the level of 17-OHP in a blood sample (main biomarker) with time-resolved fluoroimmunoassay (TR-FIA) techniques, with the DELFIA® method being the most widely used. However, both 17-OHP and the other biomarkers used are also indicative of non-classical CAH, 11 β -hydroxylase (11 β -OHD) deficiency or other

steroidogenesis deficiencies, so it is important to make a differential diagnosis by determining the steroid hormone profile. The test performance is limited and has low specificity for some 17-OHP antibodies, leading to cross-reactions with other adrenal steroids especially in premature infants. Causes of false positive results (FP) include prematurity and low birth weight, as well as concurrent disease, stress or steroid administration. In order to improve the test performance, a more specific antibody was developed for 17-OHP and it is recommended that a two-tier screening protocol is used: as a first tier, FIA is performed by stratifying cut-off thresholds according to gestational age and/or birth weight, and as a second tier, liquid chromatography coupled to tandem masses (LC-MS/MS) is used to determine the steroid hormone profile.

For the screening programmes evaluated in this review, 1228 cases of classical CAH (SW + SV) were detected, with a detection rate of 6.46 cases per 100,000 newborns. 1.2% of the cases were detected in Spain (5.48 / 100,000 newborns). According to the detection method, more cases were detected through screening than clinically (58% vs 42%) and mostly boys (85% vs 28%), while the proportion of girls detected clinically was higher (72% vs 15%). Taking into account the health status at the time of diagnosis, between 47% and 69% of patients detected by screening were asymptomatic, rising to 75% in the Spanish context. 79% (15/19) of the programmes used a one-stage screening protocol with FIA as the analytical method (DELFLIA®, AutoDELFLIA, GSP) and 21% (4/19) a two-stage protocol, with FIA as the first level routine test and LC-MS/MS as the second level. Nationally, all of the autonomous regions used a one-step screening protocol, with FIA and mostly DELFLIA®. In terms of screening algorithms and positivity thresholds, a high level of heterogeneity was observed, both nationally and internationally, which had a significant impact on the results. With identity of the protocol used, the sensitivity and specificity reported by the programmes were good. Sensitivity ranged between 94% - 100%, and specificity had values close to 100%. Programmes that used a one-stage protocol had a 5.5 times higher percentage of recalls than programmes that used a two-stage protocol. This implies a significant increase in the workload and the need for further testing, with the associated economic cost and emotional stress for families. One-stage screening programmes had a high number of FPs and twice as many as two-stage screening programmes. Concurrently, all studies showed worse results among preterm and/or low birth weight newborns compared to full term, estimating a difference between 2 and 10 times higher. The FP detected at national level was more than 4 times higher than international studies. The positive predictive value (PPV) was low and close to 3% in one-stage screening, which increased to 5% in two-stage screening. For the set of programmes analysed, 26 false negative results (FN) were

recorded, of which 65% were for SV forms and 27% for SW forms. Causes of FN include mother treatment with GC during pregnancy, administration of steroids due to prematurity or the presence of mild-moderate mutations.

Based on the available data, the proportion of patients potentially benefiting from screening is estimated at 58% with important differences according to gender. By clinical suspicion, 42% of cases were identified including 30% of girls and 12% of boys, and by screening 49% of boys and 9% of girls were identified. Taking into account the health status at the time of diagnosis, between 47% and 69% of patients detected by screening were asymptomatic, rising to 75% in the Spanish context. Those most benefited by screening would be male newborns, as they usually do not present evident signs that facilitate its detection before the onset of an adrenal crisis, and they are more likely to delay diagnosis and to die from a potentially avoidable salt crisis. Screening would also make it possible to avoid incorrect sex-allocation in girls born with highly virilized genitalia or to reduce the time for correcting an incorrect allocation, thereby reducing the physical and psychological sequelae resulting from it, and ultimately reducing the time spent in hospital.

Conclusions

- The evidence for the effectiveness of neonatal screening programmes of classic CAH assessed in this review is of moderate quality, and is based on population-based cohort studies with prospective data collection, systematic reviews with meta-analyses and clinical practice guidelines.
- In classic CAH screening there is considerable heterogeneity in the screening algorithms in terms of cut-off stratification, recall criteria, reanalysis and/or referral to diagnostic confirmation, as well as in the protocols used (one or two-stage).
- The test performance of single-stage screening programmes is limited, but is improved by adjusting positivity thresholds according to gestational age and/or birth weight and using the LC-MS/MS as a second-tier. The two-stage protocol reduces the false positive results and improves the positive predictive value.
- It is estimated that in the absence of screening, about half of the cases may go undiagnosed or experience a diagnostic delay, especially in male newborns.
- The updating of the evidence solves the existing doubts on 6 of the 9 essential requirements of implementation with uncertainty in the previous evaluation. Among these, the effectiveness of early treatment

in improving the prognosis of the disease and the benefit in reducing morbidity stand out. However, the new evidence does not clarify the previous uncertainties about the benefit in terms of mortality, the validity of the test or the achievement of the expected benefit of the programme due to the short latency period requiring a rapid response time (especially in salt-wasting forms).

- It is necessary to agree on an appropriate and specific screening algorithm and protocol that maximises the test performance and improves the comparability of the results, as well as to have a multidisciplinary clinical follow-up unit specialised in this illness.
- It is recommended to establish specific indicators on health outcomes, and to define optimal and acceptable levels of some process indicators, such as the percentage of false positives. All this information will help to measure the achievement of the established quality objectives and the decision-making process.

1. Justificación

La inclusión de una enfermedad en un programa de cribado debe realizarse de manera racional y eficiente para aquellos cribados de los que se disponga de suficiente evidencia científica sobre los beneficios en salud y los estudios de coste-efectividad. Para ello se tienen en cuenta los criterios imprescindibles de cada enfermedad consensuados en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” y aprobados por la Comisión de Salud Pública en diciembre de 2010, su inclusión en programas implantados en las Comunidades Autónomas (CC.AA.), los informes de efectividad clínica y coste-efectividad realizados en el marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS), el grado de recomendación en base a la evidencia científica y el acuerdo de la Ponencia de Cribado Poblacional dependiente de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) (1-3).

Los resultados de la evaluación previa sobre la efectividad clínica del cribado neonatal de la forma clásica de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) indicaron cierto grado de incertidumbre en el cumplimiento de alguno de los requisitos para su implantación como la existencia de un periodo de latencia detectable, la existencia de una prueba de cribado válida, fiable y eficiente o de un tratamiento más efectivo en fase pre sintomática así como incertidumbres con respecto a la eficacia del cribado en la reducción del riesgo de mortalidad o morbilidad (1). Por otra parte, la evaluación económica indicó que la incorporación al programa sería coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30 000 €/AVAC, aunque con cierto grado de incertidumbre en la decisión y asumiendo una sensibilidad clínica para las formas con pérdida salina en ausencia de cribado del 85 % (2). Dichas evaluaciones se realizaron entre 2013 y 2014, sin embargo, la evidencia aparecida recientemente apoya la necesidad de su revisión.

Este informe se realiza a petición de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS). Su objetivo es actualizar la evidencia existente sobre la efectividad clínica del cribado neonatal de la forma clásica de HSC para reevaluar el cumplimiento de los requisitos imprescindibles para su inclusión en el programa de cribado neonatal de la cartera común de servicios del SNS. Se tomará como punto de partida el informe previo de evaluación realizado por Avalia-t en 2013 (1), y se incorporará en el análisis los datos de aquellas CC.AA. que incluyen el cribado de la HSC en sus carteras complementarias. Dichos datos serán facilitados por la Unidad

de Programas de Cribado de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública del MSCBS, a través de la información registrada en el Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal (SICN) por las respectivas CC.AA. (4).

2. Alcance y objetivo

2.1. Alcance

Este informe de evaluación tratará de responder a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad clínica del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21- α -hidrolasa (21-OH) mediante la cuantificación de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en muestra de sangre seca obtenida al nacer?

Se abordarán específicamente los siguientes aspectos:

- Programas de cribado neonatal que detectan la forma clásica de la HSC por déficit de 21-OH en muestra de sangre seca impregnada en papel obtenida al nacer.
- Estrategias de cribado utilizadas a nivel internacional, en términos de algoritmos o protocolos de cribado, de verificación y/o umbrales de corte; validez diagnóstica o rendimiento de la prueba en términos de sensibilidad (Sens), especificidad (Esp), falsos positivos (FP), falsos negativos (FN) y valores predictivos positivos y negativos (VPP, VPN); beneficios potenciales del programa en base a su efectividad sobre la morbilidad y mortalidad.
- Análisis del resultado de los programas de cribado neonatal de las CC.AA. que incluyen el cribado de la HSC clásica en sus carteras complementarias.
- Reevaluación del cumplimiento de los requisitos clave para la implantación de un programa de cribado en España recogidos en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional”, que sirva de base para la decisión sobre su inclusión en el programa de cribado neonatal de la cartera común básica de servicios del SNS.
- También se abordarán diferentes aspectos de la enfermedad, en términos de incidencia y/o prevalencia, características clínicas, morbilidad, pronóstico o tratamiento (precoz versus tardío) necesarios para solventar las incertidumbres encontradas en el informe previo de evaluación.

Se excluirán específicamente los programas de cribado selectivo de la HSC clásica, así como la detección de las formas no clásicas o variantes de la HSC.

Por otra parte, el análisis de los resultados se realizará teniendo en cuenta la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

A continuación, se describe la pregunta de investigación transformada en formato PICOD (tabla 1):

Tabla 1. Pregunta de investigación (PICOD)	
Descripción	Alcance
Población	Neonatos o recién nacidos vivos (RN).
Intervención	Cribado neonatal de HSC clásica (21-OHD).
Comparación	No cribado, detección clínica.
Resultados	Rendimiento de la prueba: tasa de detección de la enfermedad, validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad y valores predictivos). Efectividad del programa sobre mortalidad, morbilidad y calidad de vida.
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas y metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios con recogida de datos prospectiva: cohortes, estudios de casos y controles y series de casos.

Fuente: elaboración propia. Abreviaturas: 21-OHD: déficit de 21 α -hidroxilasa; HSC: Hiperplasia Suprarrenal Congénita; RN: recién nacido.

Para localizar los resultados falsos negativos de un programa de cribado, un aspecto de especial importancia es el seguimiento a largo plazo de los pacientes, por lo que serán objeto de inclusión aquellos estudios que realicen un análisis retrospectivo de los datos siempre que su recogida fuese prospectiva.

2.2. Objetivos

- Actualización del informe de evaluación cribado neonatal de la HSC clásica (21-OHD) realizado por Avalia-t en 2013 sobre la efectividad clínica de las diferentes estrategias de cribado utilizadas a nivel internacional, que sirva de base para la toma de decisiones sobre su inclusión en el programa de cribado neonatal (PCN) de la cartera común básica de servicios del SNS.
- Incorporación en el análisis del resultado de los programas autonómicos de cribado de la HSC clásica (21-OHD) proporcionados por la Unidad de Programas de Cribado de la Subdirección General de Promoción de

la Salud y Vigilancia en Salud Pública a partir de los datos facilitados por las CC.AA. al SICN.

- Reevaluación del cumplimiento de los requisitos nacionales para la implantación de programas de cribado consensuados en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” y aprobados por la Comisión de Salud Pública en diciembre de 2010, de acuerdo a la nueva evidencia científica.

3. Metodología

3.1. Revisión de la literatura

Para responder a los objetivos de este informe de evaluación, se utilizó como punto de partida el informe de evaluación sobre “Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita” realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t de ACIS en 2013 (1).

Se procedió a la actualización de las estrategias de búsqueda bibliográfica incluidas en dicho informe, teniendo en cuenta el límite temporal utilizado, desde el 1 enero de 2014 hasta la actualidad, y realizando actualizaciones periódicas. Las bases de datos generales y específicas consultadas se resumen en la tabla 2:

Tabla 2. Bases de datos biomédicas consultadas en la búsqueda bibliográfica

Bases de datos generales y específicas			
Informes ETS y revisiones sistemáticas	Guías de Práctica Clínica	Bases de datos generales	Bases y repositorios de ensayos clínicos
<ul style="list-style-type: none"> - Cochrane Library - CADTH - INAHTA - AHRQ 	<ul style="list-style-type: none"> - G-I-N - Tripdatabase - NICE - SIGN - <i>Guidelines.gov.au</i> - GPC Infobase - <i>Guidelinecentral.com</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Medline (PubMed) - Embase (Ovid) - Web of Science - Scopus 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Clinical Trial Registry (U.S. National Institutes of Health)</i> - <i>International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (OMS)</i> - <i>EU Clinical Trial Register</i>

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Para localizar literatura gris y otra información relevante de interés, el proceso se completó con una búsqueda general en internet, en páginas gubernamentales de programas oficiales de cribado neonatal de ámbito nacional, así como en organizaciones y sociedades científicas relevantes. Finalmente, y para asegurar la inclusión de otros artículos relevantes no recuperados en la búsqueda sistemática, se realizó una búsqueda manual a partir de la revisión de la bibliografía citada en dichos artículos.

Las estrategias de búsquedas específicas para cada una de las bases de datos se detallan en el anexo 1. El resultado de dichas búsquedas se volcó en

un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.8) con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

3.2. Proceso de selección de estudios

La selección de los estudios fue realizada por dos investigadoras de manera independiente y ciega, a partir de la lectura de los títulos y resúmenes recuperados en la búsqueda bibliográfica. Los artículos potencialmente relevantes fueron analizados a texto completo y clasificados como incluidos o excluidos conforme a unos criterios de selección previamente establecidos en el protocolo del informe, aprobado previamente por el MSCBS (tabla 3), y resolviendo mediante discusión y consenso los posibles desacuerdos. Todo este proceso se representó gráficamente a través de un diagrama de flujo realizado conforme a la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematics reviews and Meta-Analises*) (5).

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios que evalúan los programas de cribado y la validez diagnóstica de la prueba

Aspecto	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi experimentales, estudios con recogida de datos de carácter prospectivo: cohortes, casos y controles y series de casos. Criterios de exclusión: estudios retrospectivos (recogida de datos), revisiones narrativas, artículos de opinión y estudios de un solo caso.
Tipo de publicación	Criterios de inclusión: artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias e informes oficiales publicados en páginas web gubernamentales. Criterios de exclusión: cartas al director, comunicaciones a congresos, artículos de opinión y editoriales.
Población de estudio	Neonatos.
Patología	Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21- α -hidroxilasa (21-OH).
Intervención	Criterios de inclusión: cribado neonatal. Se excluyeron estudios sobre cribado prenatal o cribado selectivo.
Comparación	No cribado o diagnóstico clínico.
Medidas de resultado	Se incluyeron estudios que proporcionasen información sobre la validez y rendimiento diagnóstico de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad y valores predictivos).
Idioma	Inglés, castellano, portugués e italiano.

Fuente: elaboración propia

Debido a las características inherentes de un programa de cribado y a las cuestiones éticas sobre la realización de ensayos clínicos aleatorizados en esta situación, también serán objeto de inclusión aquellos estudios o programas de cribado que realicen una recogida de datos de carácter prospectiva, aunque su evaluación fuese retrospectiva. Serán objeto de exclusión los estudios que evalúen las formas no clásicas o variantes de la HSC, así como aquellos estudios que no presenten los resultados de forma desagregada. En el caso de publicaciones duplicadas o realizadas por el mismo equipo investigador, se incluirá la versión más actual o exhaustiva, valorando su inclusión conjunta o combinada, en su caso.

3.3. Evaluación de la calidad y aplicabilidad de la evidencia

La valoración de la calidad de la evidencia fue realizada por pares de forma estructurada, independiente y ciega. Los estudios se clasificaron siguiendo las recomendaciones de la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias desarrollada dentro de la línea de trabajos metodológicos de la RedETS” (anexo 2), aplicando el instrumento AGREE II para la evaluación crítica de las guías de práctica clínica, la herramienta AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas y la herramienta QUADAS-2 para los estudios de eficacia diagnóstica (6).

La aplicabilidad de la evidencia se valoró teniendo en cuenta la población incluida en los estudios, la intervención y los comparadores, los resultados de la prueba de cribado y el entorno geográfico y clínico.

3.4. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

La extracción de los datos de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión, fue realizada siguiendo una metodología sistemática y volcados en tablas de evidencia predefinidas y diseñadas específicamente para cubrir los aspectos relevantes de los estudios, contemplando tanto la información general como específica, así las medidas utilizadas para valorar los resultados de eficacia diagnóstica de la prueba. Dicha extracción fue realizada por una técnica y revisada por una segunda, resolviendo mediante consenso las posibles discrepancias.

La síntesis de la evidencia se realizó de forma narrativa con tabulación de los resultados, incluyendo en el apartado de anexos las tablas de evidencia elaboradas para este informe (anexo 6).

3.5. Participación de los pacientes

Para incorporar las percepciones, preferencias y expectativas de los pacientes y conocer el grado de aceptabilidad del programa de cribado de la HSC desde el punto de vista social, se diseñó un formulario de recogida de datos específico para este informe, adaptado del elaborado por el Grupo de Interés de Pacientes de la Health Technology Assessment International (HTAi) para la evaluación de tecnologías sanitarias diagnósticas (7). Este formulario incluyó aspectos específicos dirigidos a conocer el impacto de la enfermedad en el paciente, familiares y cuidadores y, las experiencias y expectativas relacionadas con el proceso de cribado (anexo 3).

Para facilitar la participación y reclutamiento de los pacientes y/o representantes de pacientes se contactó con la Asociación Española de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (AEHSC), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Asociación Española de Pediatría (AEP). Finalmente, para complementar el proceso y aportar información de interés adicional, también se incluyó evidencia cualitativa procedente de la búsqueda bibliográfica.

La extracción de la información contenida en los formularios fue realizada por una técnica y revisada por una segunda, utilizando hojas Excel. La síntesis de la evidencia cualitativa se realizó de forma narrativa, clasificando los hallazgos en temas y/o subtemas y teniendo en cuenta los criterios de relevancia y coherencia. La relevancia evalúa hasta qué punto el conjunto de las evidencias y argumentos analizados que apoyan un resultado es aplicable al contexto específico, teniendo en cuenta la población, el fenómeno de interés y el entorno social, y la coherencia analiza la medida en la que los hallazgos están basados en los estudios analizados y proporciona una explicación razonable a los patrones encontrados es estos datos (8).

Complementariamente, el grado de aceptabilidad también se evaluó a través del análisis de los datos proporcionados por el MSCBS ya que existe un indicador específico.

3.6. Información del estudio piloto

La información procedente de los programas de cribado autonómicos fue proporcionada por la Unidad de Programas de Cribado dependiente de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública del MSCBS a partir de los datos registrados por las propias CC.AA.

en el SICN, e incluyó información referente al rendimiento de la prueba y a los respectivos algoritmos y protocolos.

Todos los programas de cribado neonatal existentes en España deben cumplir los objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del SNS. Para la valoración del cumplimiento de dichos objetivos existen indicadores específicos para cada una de las etapas clave en las que se divide un programa de cribado, estableciendo un nivel óptimo y aceptable de cumplimiento (9). Las etapas clave consideradas son:

1. Toma de muestra.
2. Transporte de muestra.
3. Recepción de las muestras, análisis y obtención de resultados por parte del laboratorio de cribado neonatal.
4. Derivación urgente de los casos detectados a la Unidad de Clínica de Seguimiento.
5. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos recibidos en la Unidad Clínica de Seguimiento.
6. Coordinación y evaluación del programa desde la estructura de Salud Pública.

En el anexo 3 se especifican los objetivos e indicadores de calidad del programa de cribado del SNS, así como grado de cumplimiento cada CC.AA. participante.

4. Resultados

4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Una vez eliminados los duplicados, la búsqueda bibliográfica recuperó 426 referencias, seleccionándose para su lectura a texto completo 75 artículos tras la lectura de los títulos y resúmenes, de los cuales 29 fueron incluidos por cumplir con los criterios de selección previamente definidos: 13 referentes a programas de cribado y 16 relativos a las características de la enfermedad. El proceso de selección de estudios fue realizado por pares de forma independiente, obteniendo un elevado grado de acuerdo (índice *kappa* = 0.59). A través de la revisión manual de la bibliografía citada en dichos artículos y de la búsqueda en páginas gubernamentales se localizaron dos estudios adicionales, un informe de evaluación económica (2) y un programa de cribado (10). Finalmente, las actualizaciones mensuales de la búsqueda sistemática realizadas hasta abril de 2020, aportaron 13 referencias, entre las que se localizó una evaluación económica que se ajustó a los objetivos del informe y fue incluida (11), haciendo un total de 32 estudios incluidos.

En la figura1 se muestra el diagrama de flujo del proceso de inclusión de estudios.

En la búsqueda sistemática y como era previsible, no se recuperó ningún ensayo clínico aleatorizado (ECA). Al tratarse de una enfermedad rara, la realización de un ECA es muy complejo debido, además de las cuestiones éticas, a que el número de casos es muy limitado. A través de la búsqueda general en internet en páginas oficiales gubernamentales, se localizaron los resultados de 9 programas de cribado procedentes de Canadá (Alberta y Ontario), Alemania, Austria, Francia, Italia, Reino Unido, Nueva Zelanda y Portugal y dos informes de evaluación (2, 12). Cinco programas oficiales se ajustaron a los objetivos de nuestro informe y fueron incluidos, haciendo un total de 18 estudios y programas de cribado incluidos (2, 10, 12-28).

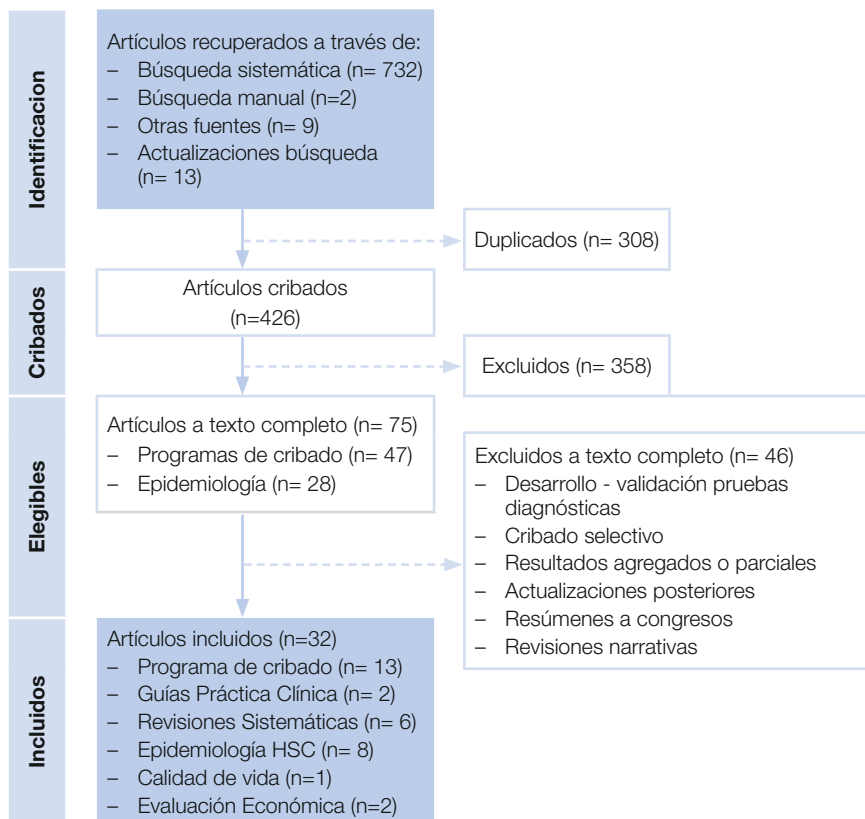


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios

4.1.1. Programas de cribado

En el contexto de los **programas de cribado**, la evidencia de partida de mayor calidad son los estudios transversales (*cross-sectional studies*) o de cohortes si existe algún tipo de seguimiento. Todos los estudios y programas de cribado seleccionados fueron estudios de cohortes de base poblacional y con recogida de datos prospectiva, que incluyeron en sus respectivos paneles de cribado la forma clásica de HSC. Con respecto a la procedencia de los estudios, siete se realizaron en América (13, 15, 21-23, 27, 28), 6 en Europa (10, 12, 17-19, 29), 4 en Asia (14, 16, 25, 30), 2 en Oceanía (20, 24) y uno en Oriente Medio (26).

Una de esas cohortes (31) se actualizaba en una publicación posterior (15), por lo que se decidió realizar la extracción de datos de forma combinada siendo considerados ambos estudios como uno solo, ya que en la publicación previa estaban disponibles mayor número de datos y el estudio más reciente incluía

mayor población. De la misma manera, al estar disponible el histórico de los informes anuales de los programas oficiales de cribado de Italia y Alemania, se decidió incorporar los datos desde el año de incorporación de la HSC al programa y estableciendo como límite temporal el año 2014, por ser el límite de los estudios incorporados en el informe previo de evaluación. De esta manera, para el programa de cribado de Alemania se combinaron los informes anuales 2014 – 2017 y para el programa oficial de Italia los informes 2016 – 2018.

La calidad de los estudios de los programas de cribado se valoró según de la herramienta QUADAS-2 para estudios de eficacia diagnóstica y su representación gráfica se muestra en la figura 2.

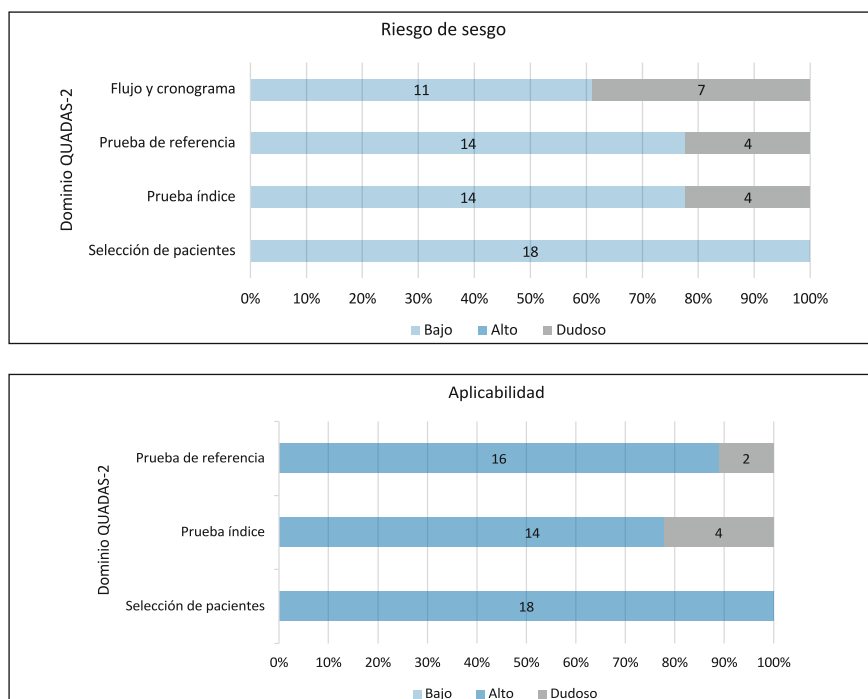


Figura 2. Valoración de la calidad de los estudios de eficacia diagnóstica

El riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios fue bajo, especialmente en el dominio selección de pacientes ya que se excluyen los programas de cribado selectivo. Con respecto al dominio prueba de referencia (prueba de confirmación), debería estimarse un riesgo de sesgo alto ya que el resultado de la prueba índice (prueba de cribado) no fue cegado. Sin embargo, al tratarse de un proceso de cribado poblacional, cuyo objetivo es la detección precoz

de enfermedades, la prueba de referencia se realiza únicamente a los casos positivos en la prueba índice, por lo que ésta no puede ser cegada. Por esta razón, se decidió no reducir la calidad en este dominio. Sin embargo, se redujo la calidad en el dominio flujo y cronograma debido a que no todos los estudios incluyeron a todos los pacientes en el análisis. Con respecto a la aplicabilidad, en algunos estudios se bajó la calidad en la prueba índice por las variaciones realizadas en sus protocolos a lo largo de la realización del estudio, a las variaciones en el método de análisis utilizado y umbrales de corte, o por no aportar suficiente información para poder realizar la valoración.

4.1.2. Epidemiología y características de la enfermedad

Se incluyeron 2 guías de práctica clínica (32, 33), una publicada en 2018 como resultado de la colaboración de varias sociedades científicas europeas y norteamericanas (32) y otra publicada en 2015 por la sociedad japonesa de endocrinología pediátrica y tándem masas (33). La calidad metodológica de ambas guías fue valorada por pares de forma independiente según el instrumento AGREE II, obteniendo un alto grado de acuerdo que alcanzó el 89% y 100% y una puntuación media de 95 y 111 respectivamente, recomendándose el uso de ambas.

También fueron objeto de inclusión 6 revisiones sistemáticas (34-39) publicadas entre 2019 y 2017, cuatro de ellas con metanálisis (34, 35, 37, 38). Dichas revisiones se centraron en aspectos concretos del tratamiento de la enfermedad, como la cirugía reconstructiva en las niñas, el tratamiento con glucocorticoides (GC) o adrenalectomía bilateral, y aspectos relacionados con la calidad de vida, salud reproductiva, aspectos psicosociales o perspectiva de los pacientes, entre otros. La calidad metodológica evaluada por pares según la herramienta AMSTAR-2 fue moderada.

En el anexo 2 se incluyen las respectivas escalas de valoración de sesgos (QUADAS-2, AGREE II y AMSTAR-2) y se detallan las puntuaciones alcanzadas por cada estudio.

4.2. Resultados de los estudios en marcha de próxima publicación

La consulta de las bases de datos y repositorios de estudios en marcha aportaron 12 referencias, de las cuales 5 se ajustaron al objetivo de este trabajo y cuyas principales características se resumen en la tabla 4. Destacaron dos estudios de carácter multicéntrico principalmente europeos (40, 41), participando España en uno de ellos (40). Uno de los estudios se

centró en el análisis de la validez diagnóstica del cribado de la HSC mediante el análisis del perfil de esteroides suprarrenales mediante cromatografía líquida acoplada a tándem masas (LC-MS/MS) (42), y los otros cuatro en aspectos relacionados con el tratamiento de la enfermedad: impacto del tratamiento en el desarrollo óseo (43, 44) y eficacia y seguridad de nuevas opciones de tratamiento con GC (40, 41).

Tabla 4. Características de los estudios en marcha

Programas de cribado	
<p>Francia (42) Estudio observacional prospectivo. Status: sin reclutar. NCT03589144</p>	<p>Título: <i>LC-MS/MS Adrenal Steroids Assayed on Dried Blot Spot for the Congenital Adrenal Hyperplasia Neonatal Screening: a Pilot, Multicenter, Prospective Study (SPECTROSPOT).</i></p> <p>Objetivo: eficiencia y sensibilidad de la determinación de esteroides suprarrenales (21DF, 17-OHP, pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona y cortisol) mediante LC-MS/MS en muestra de sangre seca.</p> <p>N estimado: 132 RN.</p> <p>Criterios inclusión: RN de 48 – 120 horas de vida, edad gestacional: 30 – 41 semanas de gestación, peso ≥ 1.000 gr</p> <p>Intervención: cribado neonatal.</p> <p>Resultado principal: coeficiente de correlación intraclase entre los valores de esteroides analizados por LC-MS/MS en sangre seca y suero de RN prematuros y a término de 48 a 120 horas de vida.</p> <p>Duración (inicio – fin): Ago 2018 – Dic 2019.</p> <p>Sponsor: <i>Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.</i></p>
Tratamiento de la enfermedad	
<p>EUA (43) Fase II: estudio de intervención, 2 brazo, triple ciego. Status: sin reclutar. NCT03548246</p>	<p>Título: <i>A Phase 1-2 Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate as Adjunctive Therapy in Pre-Pubescent Children With Classic 21-Hydroxylase Deficiency.</i></p> <p>Objetivo: determinar si el tratamiento con acetato de abiraterona, durante más de 24 meses, retrasa el avance de la edad ósea y mejora el pronóstico de la estatura adulta.</p> <p>N estimado: 54 pac.</p> <p>Criterios inclusión: pre-pubescentes con HSC clásica confirmada de 2-9 años y edad esquelética ≤ 9 años en niñas y ≤ 10 años en niños; tratamiento con fludrocortisona (cualquier dosis) e hidrocortisona (≥ 10mg/m²/día) al menos 1 mes antes del consentimiento del estudio; concentración de androstenediona sérica matutina $> 1.5 \times$ ULN tras 7 días de tratamiento de reemplazo con hidrocortisona.</p> <p>Intervención: Acetato de Abiraterona vs Placebo (tratamiento con fludrocortisona e hidrocortisona)</p> <p>Resultado principal: avance de la maduración esquelética (determinada radiográficamente).</p> <p>Resultados secundarios: peso, IMC, altura adulta prevista, dosis de hidrocortisona necesaria para normalizar los niveles de androstenediona, número de eventos adversos.</p> <p>Duración (inicio – fin): Sep 2020 – Ago 2024.</p> <p>Sponsor: <i>University of Texas Southwestern Medical Center.</i></p>

<p>Egipto (44) Estudio observacional (caso-control). Status: sin reclutar. NCT04087148</p>	<p>Título: <i>Linear Growth of Children With Congenital Adrenal Hyperplasia.</i> Objetivo: impacto tratamiento GC en el crecimiento. N estimado: 60 pac. Criterios inclusión: pacientes con HSC de 1-18 años de edad, sometidos a terapia de reemplazo con GC al menos durante 1 año. Resultado principal: factores que afectan al crecimiento lineal (tablas de crecimiento y radiografías de muñeca). Duración (inicio – fin): Sep 2019 – Oct 2021. Sponsor: Assiut University.</p>
<p>Multicéntrico (40) (Brasil, República Checa, Francia, Israel, España) Fase II: estudio de intervención, 1 brazo, no cegamiento. Status: reclutando. NCT03669549</p>	<p>Título: <i>A Multicenter Dose-Titration Open-Label Study of Nevanimibe Hydrochloride for the Treatment of Classic Congenital Adrenal Hyperplasia.</i> Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad del hidrocóloruro de nevanimibe para el tratamiento de la HSC clásica. N estimado: 24 pac. Criterios inclusión: adultos (18-80 años) con diagnóstico de HSC clásica, con terapia crónica de reemplazo con GC durante al menos 6 meses antes del estudio y régimen estable de GC y MC durante al menos 4 semanas (antes y durante todo el estudio). Intervención: Tratamiento de la HSC clásica con hidrocóloruro de nevanimibe. Resultado principal: índice de respuesta medido como el porcentaje de sujetos que alcanzan el nivel objetivo de 17-OHP sérico ($\leq 2 \times$ ULN). Duración (inicio – fin): Jul 2018 – Mar 2020. Sponsor: Millendo Therapeutics US, Inc.</p>
<p>Multicéntrico (41) (Dinamarca, Francia, Alemania, Holanda, Suecia, Reino Unido, EUA) Fase III: estudio de intervención, controlado, aleatorio, asignación paralela. Status: completado. NCT02716818</p>	<p>Título: <i>A Phase III Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Chronocort® Compared With Standard Glucocorticoid Replacement Therapy in the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia.</i> Objetivo: eficacia, seguridad y tolerabilidad del Chronocort® comparado con la terapia de sustitución GC estándar. N estimado: 120 pac. Criterios inclusión: adultos (>18 años) diagnosticados en la infancia con HSC clásica y elevación documentada de 17-OHP y/o androstenediona (A4), en terapia estable con GC (hidrocortisona, prednisona, prednisolona o dexametasona) durante un mínimo de 6 meses. Intervención: Chronocort® vs terapia estándar con GC. Resultado principal: eficacia del Chronocort® (cambios en el perfil de 17-OHP). Duración (inicio – fin): Feb 2016 – Jul 2018. Sponsor: Diurnal Limited</p>
<p>Fuente: elaboración propia. Abreviaturas: 21DF: 21 deoxicortisol; 17-OHP: 17hidroxiprogesterona; GC: glucocorticoides; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; IMC: índice de masa corporal; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas; MC: mineralocorticoide; pac: pacientes; RN: recién nacidos.</p>	

En el informe previo de evaluación (1) se concluyó que la HSC clásica por déficit de 21-OH cumplía ciertos requisitos imprescindibles para su implantación en un programa de cribado neonatal (tabla 5), por lo que para evitar repeticiones innecesarias en los siguientes apartados se realizará en primer lugar, un breve resumen de las características de la enfermedad (epidemiología, bases genéticas, características clínicas, mortalidad y morbilidad, diagnóstico y tratamiento), prestando especial atención a aquellos aspectos relacionados con los criterios de implantación de cumplimiento incierto o dudoso, y presentando a continuación la nueva evidencia referente a los programas de cribado, en la que se incluye el resultado de los programas de cribado autonómicos de la HSC.

Tabla 5. Cumplimiento previo de los requisitos de implantación de la HSC en un programa de cribado

Criterio de implantación		Cumplimiento
Enfermedad	1. Problema importante de salud	Si
	2. Historia natural bien definida	Si
	3. Periodo latencia	Parcial
	4. Intervenciones prevención primaria coste -efectivas	NA
Prueba de cribado	5. Prueba simple y segura	Si
	6. Prueba válida, fiable y eficiente	Parcial
	7. Prueba aceptable	Si
	8. Criterios selección de mutaciones	NA
	9. Proceso diagnóstico y tratamiento	Si
Tratamiento	10. Tratamiento efectivo en fase presintomática	Parcial
	11. Atención sanitaria habitual optimizada	Si/No
Programa de cribado	12. Eficacia en reducción riesgo mortalidad o morbilidad	Parcial
	13. Beneficios superan riesgos	Parcial
	14. Población diana definida	Si/Parcial
	15. Coste equilibrado	Parcial
	16. Programa completo aceptable	Si
	17. Evaluación y calidad resultados finales	No
	18. Programa factible dentro del SNS	No

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** N/A: no aplica.

5. Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa

Número ORPHA: 90794	CIE-10: E-25.0
Sinónimos: CAH 21-OHD clásica, HSC 21-OHD clásica	OMIN: 201910
Prevalencia: 1-9 / 100 000	UMLS: C2936858
Herencia: autosómico recesivo	MESH: -
Edad de inicio: prenatal, neonatal	GARD: 12665
	MedDRA: -

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba un grupo de trastornos endocrinos de carácter hereditario que son consecuencia del déficit de alguna de las enzimas implicadas en la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol. Se caracterizan principalmente por producir insuficiencia suprarrenal y grados variables de manifestaciones clínicas hiper- o hipoandrogénicas, dependiendo del tipo y gravedad de la afectación. En función del bloqueo enzimático se conocen distintas formas clínicas (tabla 6), cuyas manifestaciones dependerán del déficit de producto final (cortisol, aldosterona y/o esteroides androgénicos) y de la acumulación de precursores (exceso de esteroides con acción mineralocorticoide y/o de esteroides androgénicos) (45-47).

En función del grado de afectación enzimática existen formas severas (o clásicas) y moderadas (o no clásicas) de la enfermedad. En las formas severas el déficit es completo e inicia sus manifestaciones en la época fetal, mientras que en las formas moderadas el déficit es parcial y se manifiesta en la infancia y/o adolescencia, pudiendo pasar desapercibidas hasta la edad adulta (46).

El déficit de 21 hidroxilasa (21-OH) es la forma más frecuente de HSC. Representa cerca del 95 % de los casos y se clasifica en dos fenotipos: clásico (o severo) y no clásico (leve-asintomático).

En esta revisión se evaluarán específicamente las formas clásicas de HSC por déficit de 21 hidroxilasa (21-OH).

Tabla 6. Deficiencias enzimáticas de esteroidogénesis más frecuentes que inducen HSC

Deficit enzimatico	Frecuencia	Gen (locus)	Sustrato	Producto	Bioquímica		
					A	MC	GC
21 α -hidroxilasa (21-OHD)	>90 %	<i>CYP21A2</i> (6q21.3)	Progesterona 17-OHP	Deoxicorticosterona 11-deoxicortisol	↑	↓	↓
11 β -hidroxilasa (11 β -OD)	5 - 8%	<i>CYP11B1</i> (8q21-22)	Deoxicorticosterona 11-deoxicortisol	Corticosterona Cortisol	↑	↑	↓
3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (3 β -HSD2)	<5 %	<i>HSD3β2</i> (1p13)	Pregnenolona 17-OH-pregnenolona DHEA	Progesterona 17-OHP Androstenediona	↓	↓	↓
17 α -hidroxilasa (17 α -OH)	Rara (<1%)	<i>CYP17A1</i> (10q23.1)	Pregnenolona Progesterona 17-OH-pregnenolona 17-OHP	17-OH-pregnenolona 17-OHP DHEA Androstenediona	↓	↑	↑
Proteína STAR (HSC lipóide)	Rara (<1%)	<i>StAR</i> (8p11.2)	Colesterol	Pregnenolona	↓	↓	↓

Fuente: adaptado de Podgórski et al (2018) (48), El-Maouce et al (2017) (47) y GenReview (49). **Abreviaturas:** A: andrógenos; MC: mineralocorticoides; GC: glucocorticoides; DHEA: dehidroepiandrosterona; STAR: *steroidogenic acute regulatory protein*; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona.

5.1. Características de la enfermedad

La HSC por déficit de 21-OH se debe a un defecto en la actividad de la enzima que regula la hidroxilación de la 17-OHP en 11 desoxicortisol (precursor del cortisol) y, de la progesterona en desoxicorticosterona (precursor de la aldosterona). Esto produce un bloqueo variable en la síntesis de GC y mineralocorticoides (MC) y una producción excesiva de andrógenos. En consecuencia, se reduce la síntesis de cortisol y aldosterona, y se acumula la 17-OHP que aumenta la producción de andrógenos (fundamentalmente androstenediona y testosterona), y de sus respectivos metabolitos (esteroides androgénicos). Todo ello desencadena en el periodo neonatal insuficiencia suprarrenal grave (crisis de pérdida salina) e hiperandrogenismo (genitales ambiguos en las niñas y macrogenitosomía en los niños), y el déficit de cortisol produce un aumento de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y con ello hiperplasia de la glándula (12, 32, 46, 47, 49, 50).

5.1.1. Incidencia al nacimiento y prevalencia de la HSC clásica

La prevalencia de la enfermedad es variable, estimando la literatura que oscila entre 1 caso por cada 15 000 – 20 000 RN, aunque con variaciones étnicas y geográficas importantes, siendo más frecuente en pequeñas poblaciones genéticamente aisladas como los esquimales Yupic de Alaska (1:300), en Arabia Saudí (1:5 000) o la isla francesa La Reunión (1:6 300) (12, 49, 51).

En Europa, la prevalencia estimada de HSC es de 10 casos por 100 000 personas (6.7 por 100 000 al nacer) observando variaciones entre países (12).

Como ya se indicaba en el informe previo de evaluación, la incidencia de la HSC clásica varía en función de si el diagnóstico se realiza por sospecha clínica o mediante cribado neonatal. Los datos procedentes de los programas de cribado se ajustan mejor a la realidad, ya que muchos casos de HSC con pérdida de sal y principalmente varones, podrían no estar contabilizados al morir antes de ser diagnosticados (1). En Francia, para el periodo 1995 - 2014 se estimó una incidencia combinada de HSC clásica de 1:18 679 RN (12) y en España, según datos de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) una incidencia de 1:21 732, mostrando un estudio reciente realizado en la Comunidad de Madrid una incidencia ligeramente superior (1:19 200 RN) (52).

5.1.2. Bases genéticas y moleculares de la HSC clásica

La HSC clásica es una enfermedad monogénica que se trasmite de forma autosómica recesiva. El gen que codifica la enzima funcional es *CYP21A2*, que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), en la región III

del sistema HLA, muy próximo a un pseudogen inactivo *CYP21A1P*. Aunque ambos genes son homólogos, el pseudogen presenta una serie de mutaciones que impiden su traducción en una proteína funcional (50).

En la base de datos *Human Gene Mutation (HGMD)* se han descrito más de 300 mutaciones patogénicas en *CYP21A2* que producen HSC (53), de las cuales el 95 % son resultado de 2 tipos de mecanismos entre *CYP21A2* y *CYP21A1P*: recombinación asimétrica durante la meiosis (duplicación, delección) y conversión génica por la que se transfieren mutaciones deletéreas del pseudogen *CYP21A1P* al gen *CYP21A2* (50, 54). La elevada frecuencia de portadores en la población general, implica que la mayoría de los pacientes sean heterocigotos compuestos, y que únicamente para las mutaciones más frecuentes se encuentren pacientes homocigotos (46, 47, 50, 55, 56).

En la 21-OHD existe una buena correlación genotipo-fenotipo ya que la gravedad de los síntomas depende del grado de déficit enzimático, que a su vez, depende de la expresión del gen funcional en la glándula suprarrenal. Sin embargo, no siempre es posible establecer una correlación perfecta ya que algunas variantes se han asociado con más de un fenotipo, como I2 *splice*, Arg356Trp o Arg426His presentes en las formas PS y VS (32, 46, 47, 50, 51). Es decir, la discriminación diagnóstica entre fenotipos puede verse sobreestimada por la superposición en las presentaciones clínicas, concluyendo un estudio realizado sobre una cohorte europea de 538 pacientes pediátricos con HSC, que la predicción del fenotipo es concluyente en los genotipos severos, pero menos fiable en los leves-moderados (55). Resultados concordantes se obtuvieron en dos estudios genéticos realizados en nuestro contexto (52, 57). El más reciente incluyó la población neonatal cribada por el PCN de la Comunidad de Madrid entre 1990 y 2015. Realizó el estudio genético-molecular retrospectivo de 49 pacientes diagnosticados con HSC clásica (39 PS y 10 VS) y encontró una buena correlación genotipo-fenotipo en todos los pacientes excepto en 3, en los que en base al genotipo se predecía una forma no clásica de HSC, pero el comportamiento clínico fue de una forma clásica de HSC VS (52). El otro estudio genético, se realizó entre 1995 y 2009, incluyó 269 pacientes con HSC clásica (215 PS y 64 VS) y 160 pacientes con formas leves. En las formas graves de HSC, ambos alelos presentaban mutaciones asociadas a fenotipo severo y en las formas no clásicas e incluso las crípticas, ambas alteraciones eran leves o en un alelo leve y en el otro grave (57).

5.1.3. Historia natural y características clínicas de la HSC clásica

La variabilidad clínica del déficit de 21-OH se caracteriza por un espectro muy amplio de síntomas, cuya gravedad depende del compromiso funcional

de la enzima (déficit total o parcial). Se conocen dos tipos de HSC por déficit de 21-OH:

- a. formas clásicas: representan las formas más graves y a su vez se subdividen en dos en función del grado de deficiencia de aldosterona en formas perdedoras de sal (PS) y virilizantes simple (VS). Debutan en periodo neonatal con síndrome de pérdida salina (crisis de insuficiencia suprarrenal o addisoniana) potencialmente letal si no se instaura tratamiento adecuado. El exceso de andrógenos prenatal produce en las niñas virilización y ambigüedad de los genitales externos, que puede conducir a una asignación incorrecta de sexo.
- b. formas no clásicas: representan las formas moderadas-leves, con grados variables de exceso de andrógenos y con frecuencia asintomáticas. Se manifiestan durante la infancia tardía, adolescencia o edad adulta mediante la aparición de signos de androgenización.

En la tabla 7 se presentan a modo de resumen las principales características:

Tabla 7. Clasificación de la HSC por déficit de 21-OHD

Fenotipo HSC	Frecuencia (%)	Gravedad	Actividad enzimática 21-OH (% normal)	Inicio	Síntomas
Clásico PS	75	Alta	<1	Neonatal	Crisis pérdida salina: rechazo alimentación, vómitos, letargia, diarrea, falta ganancia ponderal. Macrogenitosomía (niños), virilización de genitales (niñas); hiperpigmentación de genitales.
Clásico VS	15 - 25	Moderada	<10		Virilización variable de los genitales externos (niño/as), signos de hiperandrogenismo.
No Clásico	1	Leve - asintomático	≤50	Variable (infancia - adulto)	Clínica variable con signos de hiperandrogenismo: pubarquia prematura, aceleración edad ósea, crecimiento lineal acelerado, hirsutismo, alteraciones menstruales.

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** 21-OH: 21-hidroxilada; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita, PS: pérdida salina; VS: virilizante simple.

En la HSC clásica con pérdida salina (PS) existe déficit de cortisol y de aldosterona que se manifiesta en ambos sexos con crisis de pérdida salina en las primeras semanas de vida (1ª – 4ª). Sin tratamiento, evoluciona a un cuadro de deshidratación hipotónica con hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica e hipoglucemia, coma y/o muerte. La hiponatremia severa puede producir alteraciones neurológicas transitorias (convulsiones) y permanentes (discapacidad intelectual). En la forma virilizante simple (VS) también existe déficit de cortisol y exceso de andrógenos suprarrenales desde la época fetal, pero la síntesis de aldosterona no está tan gravemente afectada por lo que no suelen presentar crisis de pérdida salina. La hiperandrogenización intrauterino hace que las niñas presenten al nacer diferentes grados de virilización de los genitales externos desde el agrandamiento del clítoris hasta la aparición de genitales masculinos sin gónada palpable. La presencia de ambigüedad genital en las niñas a veces permite el diagnóstico clínico. En los niños los genitales externos son normales o presentan macrogenitosomía, por lo que el diagnóstico clínico precoz es muy poco probable, pudiendo retrasarse hasta la infancia - adolescencia. En la etapa posnatal, el exceso de andrógenos produce en ambos sexos pubarquia prematura, aceleración del crecimiento y maduración ósea lo que conduce a una baja estatura en la edad adulta. Durante la adolescencia, las niñas pueden cursar con hirsutismo o irregularidades menstruales que pueden derivar en problemas de fertilidad, y en los varones pueden aparecer tumores testiculares, infertilidad y oligospermia.

En las formas no clásicas (NC), la actividad enzimática puede llegar a alcanzar el 50 % por lo que generalmente no cursan con crisis adisoniana. La clínica es variable (leve - asintomática) y se caracteriza por debutar de forma más tardía (infancia o adolescencia) con síntomas de hiperandrogenismo (pubarquia prematura, acné, piel grasa, aceleración del crecimiento y de la maduración ósea, moderada hipertrofia del clítoris). En la adolescencia y edad adulta pueden presentar irregularidades menstruales, ovario poliquístico, oligospermia e infertilidad (en ambos sexos). También existen formas crípticas, pacientes asintomáticos a pesar de presentar alteraciones bioquímicas y genético-moleculares similares a una forma no clásica sintomática (1, 32, 45-47, 49, 50, 58).

5.1.4. Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se realiza en base al examen clínico y a los hallazgos de laboratorio que muestran niveles elevados de 17-OHP (49). Durante el periodo neonatal, la sospecha diagnóstica se basa en la presencia de un síndrome de pérdida salina y/o de ambigüedad genital, existiendo cierta dificultad para

diferenciar en base a la clínica, las formas VS de las no clásicas, especialmente en los varones que no presentan signos (1). La presencia de deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia, elevación plasmática de 17-OHP y aumento de la actividad renina angiotensina es indicativo de enfermedad. También se puede detectar aumento de ACTH, androstenediona, testosterona y metabolitos urinarios de los andrógenos suprarrenales (33).

Para el diagnóstico diferencial es de utilidad la cromatografía de líquidos acoplada a tándem masas (LC-MS/MS) para la determinación de metabolitos esteroideos en muestra de orina, así como de sus ratios basadas en androstenediona, pregnenolona e 11 β -hidroxiandrosterona/pregnanediol, y para la confirmación diagnóstica se determinan los niveles basales de 17-OHP plasmáticos y se realiza el estudio genético del gen *CYP21A2* (33).

Es importante realizar un diagnóstico diferencial para descartar otras deficiencias enzimáticas que producen HSC como la 3 β -HSD, 11 β -OHD, 17 α -OHD o STAR; otras patologías que causan deshidratación, hiponatremia y/o hipopotasemia y/o insuficiencia suprarrenal (hipoaldosteronismos, estenosis pilórica u otros defectos en la esteroidogénesis adrenal); otras patologías que causan alteraciones en la diferenciación sexual en las niñas (deficiencia 5 α reductasa, hipoplasia adreanal o síndrome de insensibilidad a los andrógenos, entre otros) (33, 51).

El estudio genético del gen *CYP21A2* confirma el diagnóstico y es necesario en el contexto familiar de las formas clásicas de HSC. También es útil para detectar las formas clínicas leves que pueden ser portadoras de un alelo con mutaciones graves. La alta frecuencia de portadores de mutaciones graves en población general y a veces la inaparente clínica en los varones VS apoyan la importancia del estudio y consejo genético. También se recomienda realizar asesoramiento genético a los padres y familiares portadores de alteraciones graves, para facilitar la toma de decisiones reproductivas y la valoración del tratamiento prenatal (12, 32, 50, 59).

El diagnóstico prenatal también es posible, a través del estudio genético de mutaciones en el gen *CYP21A2* mediante amniocentesis o en vellosidades coriónicas, estando indicado únicamente en embarazos de riesgo de padecer enfermedad grave (en fetos con riesgo documentado 1:4). Sólo en estos casos se podría prescribir tratamiento con dexametasona cuyo objetivo es evitar la virilización de los genitales externos en el feto femenino afectado, pero no evitaría el resto de síntomas asociados a la enfermedad (ver apartado 5.1.7) (12, 32, 50, 59).

5.1.5. Cribado neonatal de la HSC clásica

El cribado se basa en la cuantificación del nivel de 17-OHP en una muestra de sangre impregnada en papel obtenida al nacer. El método analítico que se utiliza actualmente es el fluoroinmunoensayo en tiempo retardado (TRF-FIA), que ha sustituido a otros más tradicionales como el radioinmunoensayo (RIA) y la inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Sin embargo, el rendimiento de la prueba es limitado, recomendando la literatura y actuales guías de práctica clínica un protocolo de cribado en dos niveles: realizar como prueba de primer nivel fluoroinmunoensayo (FIA) ajustando los umbrales corte de 17-OHP a la edad gestacional (EG) y/o peso al nacer (PN), y como segundo nivel utilizar cromatografía líquida acoplada a tándem masas (LC-MS/MS) para determinar el perfil de hormonas esteroideas (32, 33, 49, 54, 60-62).

Un aspecto de especial importancia es el momento de la toma de muestra. El nivel de 17-OHP normalmente está elevado al nacer y disminuye rápidamente en los primeros días de vida. Sin embargo, en los RN afectados la 17-OHP aumenta progresivamente, por lo que la exactitud diagnóstica en los 2 primeros días vida es baja. Dos de los programas incluidos en esta revisión, realizaron la toma de muestra en las primeras 24 – 48 horas de vida (22, 23), e indican que si la muestra se obtenía antes de las 24 horas de vida recogían una segunda para repetir el cribado pasadas unas semanas. Por lo general se recomienda que la muestra sea extraída al tercer día de vida y que no supere el séptimo (1). Ocho de los 16 programas incluidos (43.7 %) realizaron la toma de muestra dentro de este intervalo (12, 14, 15, 17, 21, 25, 27, 28), tres lo adelantaron a las primeras 36 - 72 horas (10, 16, 18) y otros tres a partir de las primeras 48 horas de vida (19, 24, 26).

Situaciones como la prematuridad, el bajo peso al nacer, enfermedades concurrentes o el estrés, aumentan el nivel de 17-OHP por encima del límite normal y generan resultados falsos positivos (FP). Para mejorar el rendimiento de la prueba, se han propuesto diferentes estrategias como recoger en los RN prematuros y/o de bajo PN una segunda muestra de sangre al cabo de unos días (2 – 4 semanas) o al alcanzar un peso normal (2 500 g), o utilizar puntos de cortes con ponderación ajustada al nacimiento (12, 32, 33, 50). Aunque no existe un consenso universal para la estratificación, se indica que la EG se correlaciona mejor con el nivel de 17-OHP que el PN (32, 47, 62). Solo 8 programas indicaron que disponían de protocolos específicos para RN en situaciones especiales (prematuridad, bajo PN, RN hospitalizados, trasfundidos), en los que recogían muestras de sangre adicionales para repetir el cribado (10, 13, 15, 16, 18, 24, 26, 63).

Hay que tener en cuenta que la 17-OHP, al igual que el resto de biomarcadores utilizados (11DOC, 11DC, 21DC, (17OCHS+4A/F), 4A y F) también son marcadores principales de la forma no clásica de HSC y marcadores secundarios de la deficiencia 11 β -hidroxilasa (11 β -OHD), sin olvidar que otras deficiencias enzimáticas de la esteroidogénesis como la deficiencia de oxidoreductasa P450 (POR) o la deficiencia 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD) cursan con niveles elevados de 17-OHP. Por ello es importante realizar un diagnóstico diferencial, siendo de utilidad el análisis mediante LC-MS/MS o CG-MS/MS del perfil de hormonas esteroideas en sangre u orina (32, 33, 47, 64).

El inmunoanálisis (FIA) presenta además otras limitaciones como la falta de especificidad para algunos anticuerpos de 17-OHP, lo que genera reacciones cruzadas con otros esteroides suprarrenales especialmente en prematuros. Esto genera FP y limita el rendimiento diagnóstico. A finales del 2009 se sustituyó el anticuerpo por uno más específico (PerkinElmer, vigente en la actualidad) que redujo las reacciones cruzadas. Por otra parte, la literatura indica que esta reactividad cruzada se puede evitar realizando una extracción con solventes orgánicos. Algunos programas de cribado, especialmente en EUA, incluyen esta extracción como prueba de segundo nivel, aunque se indica que el análisis directo del perfil de esteroides con LC-MS/MS, incluyendo ratios adicionales resulta más eficaz (32, 62). Incluyen la medida del nivel de cortisol (F), 4-androstenediona (4A), 11-deoxicortisol (11DOC) y 21-deoxicortisol (21DC) y algún cociente basado en la suma de 17-OHP y 4-A o 21DC ($[(17\text{-OHP}+4\text{-A})/F]$ o $[(17\text{-OHP}+21)/F]$) (12, 32, 54, 60, 61).

Para la realización del cribado, el 79% (15/19) de los programas utilizaron un protocolo en una etapa utilizando el 68% FIA como método analítico (equipos DELFIA[®], AutoDELFIA[®], GSP). El 21% (4/19) aplicó un protocolo en dos etapas, con FIA como prueba rutinaria de primer nivel y LC-MS/MS como prueba de segundo nivel (13, 18, 19, 22). A nivel nacional, los PCN de las CC.AA. utilizaron en todos los casos un cribado en un paso, con FIA y mayoritariamente el procedimiento DELFIA[®].

De forma general, en términos de algoritmos de cribado y para los estudios que aportaron información al respecto, la mayoría realizó un doble proceso de verificación en el que todas las muestras positivas en la primera prueba eran reanalizadas (duplicado o rellamada) antes de ser derivadas a confirmación diagnóstica, observándose grandes diferencias entre los estudios:

- Un programa deriva directamente a confirmación diagnóstica todos los casos con resultado positivo en la primera muestra y solo realiza

rellamada a los que obtienen un resultado no concluyente (17). Sin embargo, otros programas en función del positivo obtenido en la primera muestra, reanalizan un duplicado de la tarjeta o derivan directamente a confirmación diagnóstica (12, 21, 23); rellaman a todos los positivos o los derivan directamente a confirmación (no reanaliza duplicado) (16, 28) o bien, reanalizan un duplicado o hacen rellamada (31).

- Dos programas reanalizan un duplicado de todas las muestras positivas, en las que se repite el positivo hacen rellamada y envían a confirmación las que vuelven a ser positivas (24, 25); un programa reanaliza un duplicado y si repite el positivo deriva a confirmación (no rellama) (27), y dos programas rellaman a todos los positivos y derivan a confirmación los que repiten el positivo (no reanaliza duplicado) (14, 15).
- En los programas que utilizaron un protocolo en dos etapas (13, 18, 19, 22), todas las muestras positivas en el primer nivel (FIA, 17-OHP) fueron reanalizadas en un duplicado con LC-MS/MS (perfil de esteroides y 17-OHP) en un segundo nivel.

El criterio utilizado para establecer los umbrales de corte también fue muy heterogéneo: un programa utilizó un único umbral aplicable a RN prematuros y a término (14), tres establecieron dos umbrales uno para derivación urgente y otro para rellamada (21, 26, 28) y el resto utilizó diferentes ponderaciones ajustadas al nacer basadas en la EG y/o el PN (10, 16-18, 22, 23), solo en el PN (13, 15, 24, 27) o solo en la EG (12, 19, 25). Esta falta de consenso también se refleja a nivel nacional. Además, hay que indicar que durante la realización del estudio algunos programas modificaron los umbrales de corte (16), el anticuerpo analítico 17-OHP (10, 17, 23, 25-27) o el equipo (DELFI[®], AutoDELFI[®] y GSP[®]) (17, 18, 27) y pocos utilizaron los mismos rangos de EG y/o PN para la estratificación.

En las tablas 8 y 9 se recogen a modo de resumen, las principales características de los protocolos de cribado utilizados por los PCN incluidos en esta revisión.

Tabla 8. Protocolos de cribado en una etapa: edad toma de muestra y método de detección

Estudio	País	Período	Edad del cribado	1ª Prueba	
				Método (kit)	Marcador ponderado (17-OHP)
Aragón	España	2014 - 2018	48 - 72	FIA (DELFLIA®)	EG
Castilla la Mancha		2016	48 - 72 horas	FIA (DELFLIA®)	EG y PN
Madrid		2016 - 2018	48 horas	(DELFLIA®)	EG, PN y sexo
La Rioja		2014 - 2018	48 - 72	FIA (DELFLIA®)	EG
Gong 2019 (14)	China	2014 - 2018	72 horas - 7 días	FIA (AutoDELFLIA®)	>30 nmol/L ^a (rellamada)
Kopacek 2019 (15)	Brasil	2014 - 2016	3 - 5 días vida	FIA (GSP®)	PN
Pode-Shakkedd 2019 (16)	Israel	2008 - 2017	36 - 72 horas	FIA (AutoDELFLIA®)	PN y EG (rellamada o derivación inmediata)
Van der Linde 2019 (17)	Países Bajos	2002 - 2013	3 - 7 días vida	FIA (AutoDELFLIA® o GSP®)	EG (o PN) (derivación o rellamada dudosos)
DGNS Alemania 2019 (18)	Alemania (6 lab)	2014 - 2018	36 - 72 horas	FIA (DELFLIA®, AutoDELFLIA® o GSP®)	PN y/o EG
NBS Italia 2019 (19)	Italia (3 lab)	2016 - 2018	48 - 72 horas	FIA (GSP®)	EG
Hinojosa 2018 (21)	México	2017 - 2018	3 - 5 días vida	FIA (GSP®)	>20 nmol/L (duplicado) >100 nmol/L (derivación)
Pearce 2016 (23)	EUA	2007 - 2014	24 - 48 horas	FIA (GSP®)	EG y PN (duplicado o derivación inmediata)
HAS 2015 (12)	Francia	2015	72 - 96 horas	FIA (AutoDELFLIA®, GSP®) RIA (Iba-CisBi)	EG (duplicado o derivación inmediata)

Estudio	País	Período	Edad del cribado	1ª Prueba	
				Método (kit)	Marcador ponderado (17-OHP)
Heather 2015 (24)	Nueva Zelanda	1994 - 2013	>48 horas	FIA (DELFLIA®)	PN (duplicado, rellamada y derivación)
Odenwald 2015 (10)	Alemania	1999 - 2011	36 - 72 horas	FIA (AutoDELFLIA®)	EG, PN Edad toma muestra
Tsuji 2015 (25)	Japón	1989 - 2013	4 - 7 días vida	ELISA	EG Edad y Peso al test (duplicado y rellamada)
Al Hosani 2014 (26)	Emiratos	2007 - 2011	≥48 horas	FIA (DELFLIA®)	30-90 nmol/L (rellamada) >90 nmol/L (derivación)
Nascimento 2014 (27)	Brasil	2001 - 2010	3 - 5 días vida	FIA (AutoDELFLIA® y GSP®)	PN (duplicado)
Pezzuti 2014 (28)	Brasil	2007 - 2008	3 - 7 días vida	Umelisa	80 - 160 nmol/L (rellamada) >160 nmol/L (derivación)

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** EG: edad gestacional; EUA: Estados Unidos de América; F: cortisol; FIA: fluoroinmunoensayo; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas; PN: peso al nacer; RIA: radioinmunoensayo; a: umbral de corte aplicable a RN prematuros y a término; b: perfil de esteroides: incluye cortisol, 4-androstenediona (4^a), 11-deoxicortisol y 21-deoxicortisol; c: incluye [(17-OHP+4-A)/F] y [(17-OHP+21)/F]

Tabla 9. Protocolos de cribado en dos etapas: edad toma de muestra y método de detección

Estudio	País	Período	Edad del cribado	1ª Prueba		2ª Prueba	
				Método (kit)	Marcador ponderado (17-OHP)	Método	Marcador
Bialk 2019 (13)	EUA	NI	0 - 7 días vida	FIA (GSP)	PN	LC-MS/MS	17-OHP Perfil esteroides ^a y ratios ^b
DGNS Alemania 2019 (18)	Alemania (7 lab)	2014 - 2018	36 - 72 horas	FIA (DELFLIA, AutoDELFLIA o GSP)	PN y/o EG	LC-MS/MS	17-OHP Perfil esteroides
NBS Italia 2019 (19)	Italia (1 lab)	2016 - 2018	48 - 72 horas	FIA (GSP)	EG	LC-MS/MS	17-OHP Perfil esteroides
NBS Ontario 2017 (22)	Canadá	2017 - 2018	24 - 72 horas FIA	FIA	EG y PN (Intermedio y Crítico)	LC-MS/MS	Perfil esteroides

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** EG: edad gestacional; EUA: Estados Unidos de América; F: cortisol; FIA: fluoroinmunoensayo con resolución temporal; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas; PN: peso al nacer; a: perfil de esteroides: incluye cortisol, 4-androstenediona (4^a), 11-deoxicortisol y 21-deoxicortisol; b: incluye [(17-OHP+4-A)/F] y [(17-OHP+21)/F]

Esta situación refleja la falta de estandarización y consenso que existe en los algoritmos de cribado y umbrales de corte, tanto a nivel nacional como internacional, que impacta de manera importante en los resultados del programa y dificulta su comparación.

A nivel internacional, la HSC es una enfermedad que se considera principal o “*core condition*” lo que significa que se recomienda su inclusión en un programa de detección precoz. Diversas sociedades científicas de Endocrinología Pediátrica como la Europea (*ESPE*), Americana y Japonesa, han actualizado sus guías de práctica clínica recomendando actualmente su inclusión (32,33). Por otra parte, los criterios y proceso de toma de decisiones utilizados en algunos países para valorar la ampliación de un PCN, son similares a los de España y se basan en la evaluación de la evidencia científica a través de un informe de ETS (Canadá, Francia, Dinamarca o Países Bajos) o bien utilizan modelos de gradación de la evidencia (Reino Unido, Alemania, Australia, Nueva Zelanda o EUA). Sin embargo, y pesar de todo ello existe una gran variabilidad: el cribado de la HSC se realiza de forma universal en todo el territorio de EUA y de Nueva Zelanda y en Canadá se ofrece en 6 de sus 15 provincias y está en proceso de ser implantado en otras 2. A nivel europeo, está incluida en 19 países como Francia (desde 1995), Italia (desde 2007), Alemania, Noruega, Países Bajos o Dinamarca, mientras que en Reino Unido o Portugal no se realiza su cribado (65-73).

A nivel nacional también se observa esta heterogeneidad. Las primeras CC.AA. que incluyeron el cribado de la HSC en sus respectivos PCN fueron la Región de Murcia en 1988, Extremadura en 1988 y la Comunidad de Madrid en 1990. En la actualidad son seis las CC.AA. que realizan su cribado: Aragón, Castilla La Mancha, Castilla y León, Extremadura, Comunidad de Madrid y La Rioja.

5.1.6. Tratamiento de la HSC

El principal objetivo del tratamiento se basa en prevenir las complicaciones letales en las primeras semanas de vida y la morbilidad asociada en todas las etapas de la vida.

El tratamiento consiste en reemplazar la secreción fisiológica de los GC y MC, la corrección quirúrgica de los genitales externos en las niñas afectadas, controlar los signos de hiperandrogenismo y mejorar las consecuencias en la vida adulta. Requiere un seguimiento individualizado y un abordaje multidisciplinar, en el que es necesario la implantación de un programa de intervención y seguimiento bien estructurado.

Como las manifestaciones clínicas de la enfermedad y su presentación son diferentes, se requieren distintas estrategias terapéuticas, precisando medidas urgentes (tratamiento y monitorización intensiva) y/o aumento de la dosis terapéutica en los casos de aparición precoz y severa (periodo neonatal). Se administran dosis supra fisiológicas de GC y MC que reducen el exceso de hormona corticotropina, adrenocorticotrópica e hiperandrogenemia. El ajuste de la dosis óptima es complejo y se debe realizar de manera individualizada, teniendo en cuenta la edad del paciente y los cambios en el crecimiento, la clínica presente y los hallazgos de laboratorio.

Las principales recomendaciones de tratamiento de las actuales guías de práctica clínica y sociedades científicas se resumen en la siguiente tabla 10:

Tabla 10. Recomendaciones de tratamiento de las guías de práctica clínica		
	Glucocorticoides (GC)	Mineralocorticoides (MC)
Objetivo	Sustituir la producción de cortisol para evitar la crisis suprarrenal; supresión de la síntesis de andrógenos suprarrenales; lograr un crecimiento, peso y desarrollo puberal normal y evitar efectos secundarios cushingoides.	Necesario en las formas PS para evitar la pérdida salina, normalizar la actividad renina plasmática, presión arterial, frecuencia cardíaca y electrolitos.
Fármaco	Hidrocortisona (de elección en fase de crecimiento); En adulto prednisona.	9 α -fludrocortisona
Tratamiento inicial	Periodo neonatal: HC (\downarrow dosis posible) + FC y suplementos NaCl Crisis PS: GC + MC+ corregir hipoglucemia + rehidratación + reposición Na ⁺	
Situaciones especiales	<ul style="list-style-type: none"> – Estrés metabólico alto (gastroenteritis, fiebre, ayuno, cirugía, trauma, ...): \uparrow temporal de GC para evitar una crisis adrenal, una vez estabilizado retomar dosis de mantenimiento. – Estrés moderado (vacunas, enfermedades menores tipo infección respiratoria vías altas, ejercicio físico): no se recomienda \uparrow la dosis de HC. 	
Tratamiento Mantenimiento	Crecimiento (neonatal – infancia): HC + FC (no uso crónico de GC acción prolongada ^a) Adulto: HC y/o GC de acción prolongada + FC ^b	
Frecuencia seguimiento	Neonatal: \leq 18 meses visitas cada 3 meses; 18 meses – 2 años cada 4 meses; a partir de los 2 años evaluación anual de la edad ósea. Adulto: 1-2 veces al año.	
Sobre tratamiento	Ganancia de peso, obesidad, retraso del crecimiento, disminución de la densidad ósea.	Hipertensión, edema y supresión de la actividad renina plasmática.
Infra tratamiento	Pérdida de peso, fatiga, hiperandrogenismo.	Hipotensión ortostática y elevación de actividad renina plasmática.

Fuente: adaptado de Speiser et al (32) e Ishii et al (33). **Abreviaturas:** HC: hidrocortisona; FC: fludrocortisona; NaCl: cloruro de sodio. ^a: entre los GC de acción prolongada se incluyen la prednisona, prednisona o dexametasona; ^b: la necesidad de mineralocorticoides se debe reevaluar durante la transición de la etapa pediátrica a la adulta.

El uso crónico de GC unido a la complejidad de elección de la pauta de administración diaria y ajuste de la dosis terapéutica puede conllevar la aparición de complicaciones a largo plazo asociadas al sobre- o infra tratamiento (ver apartado de morbilidad 5.1.7). En etapa de crecimiento se recomienda mantener el tratamiento con HC en la menor dosis efectiva y evitar el uso crónico de GC de acción prolongada (prednisona, prednisolona, dexametasona); y en la edad adulta, HC y/o GC de acción prolongada más MC.

Para optimizar el perfil de tratamiento y evitar o minimizar posibles complicaciones a largo plazo, se aconseja vigilar la presencia de signos asociados al exceso o defecto de GC y MC, o relacionados con un mal control de andrógenos, y realizar evaluaciones periódicas de la altura, peso corporal, presión sanguínea y edad ósea durante el crecimiento. En las mujeres es necesario controlar la anatomía genital y función menstrual y en los hombres el tejido testicular para vigilar el desarrollo de tumores testiculares de resto suprarrenal (TART) (12, 32-35, 46, 47, 49, 74, 75).

Algunos aspectos de las alternativas terapéuticas plantean ciertas controversias (32, 33, 50, 54, 76, 77):

1. Cirugía genital reconstructiva (vaginoplastia, clitoroplastia): no existe un consenso formal sobre el método de reparación quirúrgica o período óptimo de realización. Las guías remarcan la importancia de que el proceso de toma de decisiones sea compartido, y se informe sobre los beneficios y riesgos de cada alternativa y de la posibilidad de retrasar la cirugía (en grados leves de virilización) o de realizarla de forma temprana para corregir el sinus urogenital (grados altos de virilización). Los argumentos a favor de la cirugía temprana (antes de los 18 - 24 meses) para los casos gravemente virilizados incluyen restablecer la anatomía femenina, prevenir infecciones del tracto urinario e hidrometrocolpos, evitar la estigmatización, el trauma producido por las diferentes cirugías realizadas durante la infancia y adolescencia y el impacto psicosocial para poder establecer un esquema corporal adecuado, mientras que los argumentos a favor de su retraso se centran principalmente en la autonomía del paciente y el tener en cuenta las preferencias individuales e identidad de género. Entre las complicaciones (funcionales y cosméticas) que afectan al bienestar psicosocial y sexual se incluyen incontinencia urinaria, estenosis vaginal y dolor en el clítoris, y en los varones la estenosis uretral o del meato urinario, fístula uretrocutánea y separación de las alas del glande.
2. Tratamiento prenatal (dexametasona): la dexametasona atraviesa la barrera placentaria por lo que se sugiere su uso en mujeres embarazadas en riesgo de tener una niña con HSC para suprimir la exposición fetal a los andrógenos

y así reducir la virilización de los genitales externos. Así se evitaría la necesidad de cirugía y el impacto psicosocial que conlleva la virilización genital. Sin embargo, su uso es controvertido y plantea ciertas cuestiones éticas por diversas razones: no es adecuado en fetos varones beneficiándose únicamente las niñas con HSC; se tratarían innecesariamente muchos fetos sanos: cuando ambos padres son portadores, la probabilidad de que el feto tenga HSC es del 25 % (1:4) y de que sea niña del 12.5 % (1:8), además la dexametasona se debe administrar en el primer trimestre del embarazo (antes de 6^a – 7^a semana de gestación) antes de que se inicie la diferenciación de los genitales externos, pero el diagnóstico prenatal (sexo y genética molecular) en vellosidades coriónicas o amniocitos no se puede realizar hasta la semana 10 – 12 o 12 – 15 respectivamente, por lo que sería necesario tratar a todos los embarazos de riesgo pero solo uno de cada ocho realmente necesitarían tratamiento y se tratarían innecesariamente 7 de cada 8 fetos. Este tratamiento no evita la necesidad de terapia hormonal sustitutiva crónica, estrecha vigilancia o riesgo de desarrollar crisis salinas; la dexametasona atraviesa la barrera placentaria (potencialmente teratogénica) y se han descrito efectos adversos en el desarrollo neurocognitivo y de la personalidad del RN. Por estas razones a nivel internacional las sociedades científicas consideran su uso experimental y recomiendan excluir del grupo de tratamiento a los fetos varones.

3. Terapias en fase de investigación: remplazo del cortisol circadiano (mediante la administración de hidrocortisona oral modificada que ayuda a mejorar el control ACTH y la secreción de esteroides adrenales); administración de antagonistas del receptor del factor 1 liberador de corticotropina (reducen ACTH); bloqueo enzimático o inhibición de la síntesis de esteroides sexuales en niños pre púberes o mujeres que reciben tratamiento hormonal de remplazo (permitiría reducir la dosis de GC en las formas HSC VS); terapia adrenolítica (inhibidores de la enzima adrenal con propiedades adrenolíticas, reducen TART y restauran la fertilidad, pero presentan una elevada toxicidad); terapia génica o trasplante suprarrenal con células adrenocorticales.

5.1.7. Morbilidad, mortalidad y pronóstico

De forma general, los principales factores implicados en el pronóstico de los pacientes con HSC clásica están relacionados con el efecto del tratamiento crónico con GC y con las características propias de la enfermedad.

Generalmente se necesitan dosis supra fisiológicas de GC para suprimir el exceso de andrógenos, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos

durante el crecimiento y edad adulta que pueden afectar al desarrollo, función cognitiva, reproductiva o sistema cardiovascular entre otros.

Los GC tienen un efecto negativo sobre el crecimiento que es dosis dependiente e inversamente proporcional a la dosis administrada al inicio de la pubertad. Uno de los efectos adversos más frecuentes es la baja estatura en la edad adulta que es consecuencia de la supresión del crecimiento inducida por los GC o, de la maduración ósea adelantada y la pubertad precoz que producen una fusión epifisaria temprana y que es inducida por el exceso de andrógenos (49, 54). El tratamiento deficiente (GC y/o MC) puede provocar crisis adrenales, fallo de medro y no detener el hiperandrogenismo, con posible afectación del crecimiento y pseudopubertad precoz, alteraciones del desarrollo gonadal, de la fertilidad y de la mineralización ósea. Además, se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar tumores testiculares por restos adrenales (TART) que con frecuencia se asocian con problemas de fertilidad. El exceso de tratamiento se asocia con características cushingoides que incluyen baja estatura, fatiga, debilidad muscular, aumento de factores de riesgo cardiovasculares como obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión o edema, osteoporosis, osteopenia o problemas de fertilidad tanto en hombres como en mujeres, entre otros (32-35, 47, 51, 52, 54, 74, 75).

Tamhane et al (35), analizaron de forma específica los factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos asociados al tratamiento con GC. Incluyeron 20 estudios de carácter observacional con un riesgo de sesgo moderado-alto. Catorce de los estudios fueron metanalizados, e incluyeron 437 pacientes de un amplio rango de edades (14 meses – 63 años). El tipo y régimen de GC fue muy variable entre los estudios y entre los pacientes incluidos en un mismo estudio. Comparado con la población control (individuos sanos sin HSC emparejados por edad, sexo e IMC), los pacientes con HSC tratados con GC presentaron una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares (mayor presión arterial, resistencia a la insulina y grosor de la pared íntima de la carótida). El resto de variables no mostraron diferencias significativas (tolerancia a la insulina o colesterol y triglicéridos). Entre los estudios no incluidos en el metanálisis, se incluyeron varias cohortes europeas (Reino Unido (n=199), Suecia (n=558), Alemania (n=716)) que también indicaron mayor frecuencia de hipertensión, obesidad, diabetes, tromboembolismo venoso, fibrilación atrial e hiperlipidemia en los pacientes con HSC.

Con cierta frecuencia, los pacientes con HSC presentan algún tipo de enfermedad psiquiátrica como trastornos de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad, depresión, problemas de identidad sexual o incluso secuelas cognitivas irreversibles, como discapacidad intelectual por daños cerebrales secundarios a la hiponatremia presente en una crisis adrenal.

En términos de mortalidad, la literatura informa de tasas de mortalidad asociadas a la PS que oscilan entre el 0% y el 4% en ausencia de cribado (32, 52). Sin embargo, en 2015 el Comité Nacional de Cribado de Reino Unido indicó que, a pesar de la escasa evidencia disponible era poco probable que el cribado neonatal redujese las muertes por HSC. Se basó principalmente en un estudio realizado al noroeste de Inglaterra durante 12 años. No encontró evidencia de que en población no cribada los niños con PS falleciesen antes del diagnóstico. Por esta y otras razones, en Reino Unido se mantiene actualmente la recomendación de no cribar la HSC (78, 79). En Alemania, una encuesta realizada a endocrinos pediátricos sobre mortalidad en niños con HSC, registra 14 fallecimientos entre 1973 - 2004 y ninguno a partir de 2005. Siete fallecen antes de la implementación del cribado y otros siete después del mismo, concluyendo que la mayoría de las muertes fueron consecuencia de un ajuste terapéutico inadecuado en situaciones de estrés fisiológico (80). En Francia, antes de la introducción del cribado observan una reducción de la mortalidad asociada a la HSC que justifican por la mejora de la atención pediátrica; aunque su implementación en 1995 también contribuyó a la reducción de la mortalidad, no registrando ninguna muerte relacionada con la HSC en menores de 1 año de vida desde 2003 (12).

En términos de pronóstico, se indica que con tratamiento adecuado los pacientes pueden tener una esperanza de vida similar a la población general, y que el tratamiento de reemplazo hormonal administrado de forma precoz, ayuda a prevenir la pérdida de sal y las complicaciones relacionadas antes de la aparición de los síntomas (12). Un estudio retrospectivo realizado sobre 49 pacientes diagnosticados en el PCN de la Comunidad de Madrid entre 1995 y 2015, indicó que los principales factores implicados en el pronóstico a largo plazo de la 21-OHD estaban relacionados con el tratamiento de GC y MC, la edad de inicio del tratamiento, la dosis administrada al inicio del mismo, la dosis de mantenimiento en la primera infancia, pubertad y edad adulta y la repercusión que estas dosis ejercen sobre el crecimiento. Concluye que los factores que más influyeron en la talla adulta fueron la maduración ósea de la pubertad y la utilización de MC. A mayor maduración ósea en la pubertad peor talla adulta y a mayor dosis de MC en la pubertad mejor talla adulta. En los 3 primeros años de vida los pacientes presentaron un patrón de crecimiento inferior al de la población española de referencia y la talla a los 3 años se correlacionó de forma directa con la talla adulta que fue ligeramente inferior a la media poblacional. La talla media adulta de los pacientes PS fue equiparable a la media poblacional, pero en los pacientes con HSC VS fue inferior porque presentaban una edad ósea acelerada en la pubertad. No encontraron correlación entre la dosis de hidrocortisona y el índice de masa corporal y en la mayor parte de los pacientes no encontraron sobrepeso ni

obesidad. El 16% de los pacientes (todos PS) presentó algún tipo de patología renal asociada en los primeros años de vida, destacando la infección de orina y la hipercaluria idiopática entre las más frecuentes (8% respectivamente). En la adolescencia observaron signos de pubertad precoz (n=5 niños), sobrepeso (n=2) y obesidad (n=2) que se mantuvo en la edad adulta (52).

5.2. Evaluación de los programas de cribado de la HSC clásica

Se considera **proceso de cribado** al conjunto de procedimientos analíticos realizados en el neonato, para determinar la presencia o cantidad de un determinado constituyente y detectar aquellos con elevado riesgo de padecer una determinada condición que justifique acciones posteriores de seguimiento y pruebas diagnósticas. Incluye las pruebas realizadas sobre la primera muestra (prueba de cribado) y las que se puedan realizar sobre una nueva muestra solicitada por un resultado dudoso, antes de iniciar acciones de seguimiento o confirmación diagnóstica. La **prueba de cribado**, incluye todos los test que se realicen sobre la muestra inicial, antes de solicitar una nueva muestra por sospecha (4).

5.2.1. Tasa de detección

En la tabla 11 se resume la tasa de detección al nacimiento de la HSC, teniendo en cuenta los resultados de los diferentes estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión. Indica los nuevos casos de enfermedad diagnosticados en el programa (casos positivos tras el proceso completo de cribado) y se expresa como el número de neonatos a los que se precisa realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad (4). De forma excepcional, para realizar una estimación más aproximada se han tenido en cuenta los resultados de los programas oficiales de Viena y Arabia Saudí (30, 81), excluidos del resto de apartados por aportar únicamente datos de incidencia, y en el caso de las CC.AA. se han considerado los intervalos de tiempo más amplios por incluir mayor población.

En el conjunto de programas de cribado evaluados se detectaron 1 228 casos de HSC clásica. La procedencia de los casos fue europea (42.8%), americana (28.2%) y asiática (21.4%), representando el 1.2% del total los casos detectados en España. Además, se registraron 870 sospechas que no pudieron ser confirmadas por pérdida de seguimiento, por fallecer antes de la repetición de la prueba o por no dar su consentimiento. Estos resultados son aproximados y deben ser interpretados con precaución, teniendo en cuenta

que proceden de un número reducido de centros, que existen resultados no publicados de otros programas y que la cobertura poblacional en algunos de ellos no fue del 100% por tratarse de programas voluntarios o experiencias piloto (14, 28). Además, existen programas que publican sus resultados de forma agregada para el total de endocrinopatías incluidas, por lo que no es posible determinar si han detectado algún caso de enfermedad.

A nivel mundial se estima una **tasa de detección** combinada para las formas clásicas de 1 caso por cada 15 459 nacimientos (6.46 casos por cada 100 000 RN), acorde a la literatura y a la mostrada en el informe previo de evaluación (1) e igualmente variable en función del área geográfica. La mayor tasa se registró en Oriente Medio, 1.7 veces superior a la mundial y procedente de un estudio de escaso tamaño muestral que contrasta con la obtenida en Oceanía, la menor de todas y aproximadamente la mitad de la mundial. A nivel europeo las tasas de detección fueron similares, mostrando pequeñas diferencias entre los estudios que oscilaron entre 1:26 000 registrado en Italia (19) y 1:12 000 registrado en los programas austríacos (10, 29). En función del sexo, la proporción de niños fue ligeramente superior a la de niñas (54 % vs 46 %) siendo la razón de sexos 1.14 (H:M) (dato procedente de 598 RN) (10, 14-17, 23, 24, 27, 28) y en función del fenotipo mayor proporción de formas PS. En lo que se refiere a España, entre 2014 y 2018 se detectaron 15 casos de HSC clásica procedentes de tres CC.AA., mostrando una tasa de detección de 1:18 200 RN (5.48/100 000 RN).

Tabla 11. HSC clásica: número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento

Estudio	Lugar	Periodo	Población cribada	Número de casos		Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
				PS	VS		
Europa							
Aragón	España	2014-2018	54 029	4		1:13 507	7.40
Castilla La Mancha		2016	15 335	4		1:3 833	26.0
Madrid		2016-2018	191 038	7 ^a		1:27 291	3.66
La Rioja		2014-2018	13 239	0		-	-
Total HSC CC.AA			273 641	15		1:18 242	5.48
Van der Linde	Holanda	2002-2013	2 235 931	114	18	1:16 938	5.90
DGNS Alemania	Alemania	2014-2018	2 604 344	165		1:15 783	6.33
NBS Italia	Italia	2016-2018	499 799	7	12	1:26 305	3.80
NBS Austria	Viena	2014-2018	428 570	33		1:12 986	7.70

Estudio	Lugar	Periodo	Población cribada	Número de casos		Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
				PS	VS		
HAS	Francia	2015	809 078	36	13	1:17 214	5.80
Odenwald	Baviera	1999-2011	1 420 102	98	16	1:12 457	8.02
Total HSC Europa			7 997 824	512		1:15 620	6.40
Total HSC Europa + CC.AA			8 271 465	527		1:15 695	6.37
Estado Unidos de América (EUA)							
Bialk	Wisconsin	12 meses	63 725	5 ^b		1:12745	7.85
Kopacek	Brasil	2014-2016	217 965	12	3	1:14 531	6.88
Hinojosa-Trejo	México	2017-2018	1 267 122	160		1:7 919	12.62
NBS Ontario	Canadá	2017-2018	142 879	7		1:20 411	4.89
Pearce	Nueva York	2007-2014	1 962 433	90	11	1:19 430	5.15
Nascimento	Brasil	2001-2010	748 395	37	13	1:14 967	6.68
Pezzuti	Brasil	2007-2008	159 415	6	2	1:19 926	5.01
Total HSC EUA			4 561 934	346		1:13 184	7.58
Oriente Medio							
Al Hosani	Emiratos Árabes	2007-2011	379 272	42		1:9 030	11.07
Total HSC Oriente Medio			379 272	42		1:9 030	11.07
Asia							
Gong	Beijing	2014-2018	44 360	5	1	1:7 393	13.52
Pode-Shakked	Israel	2008-2017	1 378 132	59	13	1:19 140	5.22
Alfadhel	Arabia Saudí	2005-2012	775 000	98		1:7 908	12.64
Tsuji	Japón	1989-2013	2 105 108	73	14	1:24 197	4.1
Total Asia			4 302 600	263		1:16 359	6.11
Oceanía							
NBS Nueva Zelanda	Nueva Zelanda	2014-2018	293 002	6		1:48 833	2.04
Heather	Nueva Zelanda	1994-2013	1 175 973	44		1:26 726	3.74
Total Oceanía			1 468 975	50		1:29 379	3.40
Total HSC Mundial			18 984 246	1 228		1:15 459	6.46

Fuente: elaboración propia. Abreviaturas: PS: pérdida salina; VS: virilizante simple; RN: recién nacidos.

a: incluye 6 formas PS, una clásica y una no clásica; b: incluye 2 RN con forma PS y 3 desconocidos.

Aproximadamente la mitad de los programas incluidos (11/24) aportaron información sobre el **fenotipo**: el 43.8 % de los casos fueron formas PS y el 9.5 % VS lo que concuerda con la literatura que indica que la forma PS es más frecuente que la VS (datos procedentes del 53.3% del total de casos incluidos en esta revisión) (10, 12, 14-17, 19, 23, 25, 27, 28). Además, se notificaron 33 casos de HSC no clásica, 98 formas variantes (3β -HSD2 y 11β -OD) y 27 formas desconocidas o no clasificadas (información procedente de 7 programas) (12, 15-19, 23, 25).

Según el **método de detección** y en base a los datos disponibles (tabla 12), los estudios indicaron que se detectan más casos a través del cribado que por sospecha clínica antes de la obtención de los resultados de la prueba (58 % cribado vs 42 % clínica). Por otro lado, y en función del sexo, la HSC presenta un patrón hereditario autosómico recesivo por lo que se espera que afecte por igual a ambos sexos. Sin embargo, al analizar los resultados en función del sexo y método de detección se observaron grandes diferencias. Todos los estudios indicaron que a través del cribado se detecta mayor proporción de niños (85 % niños vs 28 % niñas), mientras que por sospecha clínica la proporción de niñas es mayor (72 % niñas vs 15% niños). Es decir, en ausencia de cribado se perderían el 85% de los niños y el 28% de las niñas afectadas. En los niños, la presencia de signos clínicos de sospecha es muy poco frecuente por lo que el diagnóstico clínico se realiza en base a la presencia de una crisis salina, pigmentación del escroto, diagnóstico prenatal o historia familiar (10, 17, 24, 31). Por el contrario, entre las niñas es frecuente la presencia de ambigüedad genital (Prader III-IV) o historia familiar que permiten el diagnóstico clínico, y solo aquellas que presenten grados leves (Prader I-II) o ausentes y pasen desapercibidas en el examen clínico se detectarían por cribado (10, 16, 17, 31).

En el contexto español, solo la Comunidad de Madrid especificó el fenotipo de los casos detectados: el 75 % (6/8) fueron PS, uno clásico que no especifica y otro no clásico. En el momento del diagnóstico 2 RN mostraban clínica y el resto eran sintomáticos (3 niños y 2 niñas PS). En Aragón detectan por cribado 4 casos, todos asintomáticos al diagnóstico y sin crisis previas. Datos procedentes de un estudio retrospectivo realizado en la Comunidad de Madrid, informan de la detección de 83 HSC clásicas (45 niños y 38 niñas). En el momento del diagnóstico 46 eran asintomáticos y 37 estaban ingresados por la clínica presente. Cuando se obtuvo el resultado de la prueba, 35 RN estaban en sus domicilios sin sospecha de HSC y 11 ingresados (2 RN por sospecha de HSC y 9 por otras causas: sepsis, ictericia, hipoglucemia). En el 80% de los asintomáticos se confirmó una forma PS (72% niños y 28% niñas) y en el 20% una forma VS (70% niños y 30% niñas) y no existía sospecha clínica previa al resultado del cribado en 35

Tabla 12. Características de los casos de HSC en función del sexo y método de detección

Estudio	Kopacek 2019	Pode-Shakked 2019	Van der Linde ^d 2019	Pearce ^e 2016	HAS 2015	Heather 2015	Odenwald 2015	Pezzuti 2014	TOTAL (%)
Sospecha clínica^a % (n)									
Niños % (n)	33 (2)	14 (7)	13 (10)	9 (5)	27 (6)	6 (1)	17 (10)	0	15
Niñas % (n)	67 (6)	87 (33)	56 (23)	55 (29)	87 (20)	78 (22)	76 (39)	80 (4)	72
Total %	53 (8)	45 (40)	29 (33)	31 (34)	58 (26)	52 (23)	45 (49)	50 (4)	42 (217)
Diagnóstico cribado^b % (n)									
Niños % (n)	67 (4)	86 (43)	78 (57)	91 (50)	73 (16)	93 (15)	83 (48)	100 (3)	85
Niñas % (n)	33 (3)	13 (5 ^c)	34 (14)	45 (24)	13 (3)	21 (6)	24 (12)	20 (1)	28
Total % (n)	47 (7)	55 (48)	63 (71)	69 (74)	42 (19)	48 (21)	55 (60)	50 (4)	58 (304)

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** NI: no informa

a: incluye los casos detectados antes de la obtención de los resultados del cribado por la presencia de signos clínicos, diagnóstico prenatal (historia familiar); b: se excluyen los FN de la prueba de cribado; c: incluye 2 casos de HSC no clásica, 2 genitales ambiguos no reconocidos al nacer y 1 deficiencia 3 β -OH; d: solo detalla el método diagnóstico de los casos de PS. Se desconoce el método diagnóstico en 10 casos (6 niños y 4 niñas); e: se detectan 108 casos de HSC (55 niños y 53 niñas) que incluyen 90 PS, 11 VS, 5 no clásicas (2 niños y 3 niñas) y 2 variantes (2 niñas), además se registran 3 FN en 3 niñas que no se contabilizan en la tabla.

RN (24 de ellos niños PS). Los motivos más frecuentes de sospecha clínica fueron genitales ambiguos (7 niñas) y antecedentes familiares (2 niños y 2 niñas) (52).

En España, el cribado de la HSC se realiza en 6 CC.AA. (Aragón, Castilla La Mancha, Castilla y León, Extremadura, La Rioja y Comunidad de Madrid), que cubren el 29.12 % del total de RN en nuestro país (82). En base a los datos de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) que recoge los datos de actividad de los Centros de Cribado, desde el inicio de la incorporación del cribado de la HSC (Madrid 1990) hasta diciembre de 2016, se analizaron 3 086 015 RN, detectando 109 formas PS y 33 VS mostrando una incidencia combinada de las formas clásicas (PS + VS) de 1: 21 732.

5.2.2. Sensibilidad y especificidad de la prueba

En las pruebas diagnósticas, la sensibilidad (Sen) indica la probabilidad de la prueba para identificar a las personas enfermas, es decir, la proporción de individuos enfermos que presentan un resultado positivo. Por el contrario, la especificidad (Esp) es la capacidad de la prueba para detectar individuos sin la enfermedad y por tanto indica la proporción de individuos sanos que presentan un resultado negativo. Las pruebas de cribado no son pruebas diagnósticas, clasifican a las personas en función del riesgo de padecer una enfermedad, por lo que todas las muestras que han obtenido un resultado positivo en el proceso de cribado son enviadas a confirmación diagnóstica.

En la tabla 13 se resumen los resultados de Sen y Esp de los programas que aportaron los datos necesarios para su cálculo y se presentan en función del protocolo utilizado (una o dos etapas). De forma general, la Sen y Esp comunicadas por los programas fueron buenas independientemente del protocolo. La Sen osciló entre el 94% y 100% siendo ligeramente superior a la reportada en el informe previo de evaluación (73% - 100%), y la Esp mostró valores elevados y próximos al 100%, similares a la obtenidos previamente (1).

Entre los programas de cribado en una etapa, tres mostraron una Sen del 100 % (14, 20, 28) y en el resto osciló entre el 94 % y 97 % (10, 12, 16, 17, 23), debido a las diferencias en los algoritmos de cribado y a los falsos negativos, especialmente en las formas VS, lo que sugiere que la prueba tiene mejor capacidad para detectar las formas PS (ver apartado 5.2.4). En todos los estudios la Esp fue próxima al 100 %. Hay que tener en cuenta que los datos proceden de 8 programas (8/19) que representan el 56% de la población cribada en una etapa y que solo la mitad realizó un seguimiento a largo plazo (8 – 12 años) (10, 16, 17, 23). El resto de programas (11/19), incluidos los autonómicos españoles, no aportaron información sobre FN

Tabla 13. HSC: sensibilidad y especificidad de los programas de cribado						
Estudio	País	Seguimiento (años)	Población cribada (n° neonatos)	HSC (PS + VS)	Sens (%)	Esp (%)
Proceso de cribado en 1 etapa: FIA						
Gong 2019	China	4	44 360	6	100	99.55
Podde-Shakked 2019	Israel	10	1 378 132	68	94.44	99.96
Van der Linde 2019	Holanda	11	2 235 931	128	96.96	99.98
NBS Nueva Zelanda 2019	Nueva Zelanda	4	293 002	6	100	99.90
Pearce 2016	EUA	8	1 962 433	98	97.03	99.87
NBS HAS 2015	Francia	1	809 078	47	95.91	99.76
Odenwald 2015	Alemania	12	1 420 102	109	95.6	98.74
Pezzuti 2014	Brasil	1	159 415	8	100	99.69
TOTAL ^a			8 302 453	470	96.32	99.71
Proceso de cribado en 2 etapas: FIA + LC-MS/MS						
Bialk 2019	EUA	1	63 725	5	100	99.96
Fuente: elaboración propia. Abreviaturas: Esp: especificidad; EUA: Estados Unidos de América; NI: no informa; Sen: sensibilidad. a: para el cálculo de la sensibilidad y especificidad global se han incluido 470 VP, 18 FN, 23 860 FP y 8 278 203 VN.						

por lo que no fue posible realizar su cálculo (18, 19, 21, 25-27, 31). De forma similar, de los 4 programas que realizaron el cribado en dos etapas (13, 18, 19, 22), solo uno que representó el 4.6 % de la población cribada en dos etapas y realizó un seguimiento de 12 meses (13), aportó la información necesaria para realizar estas determinaciones, por lo que no fue posible realizar una comparación en profundidad.

En términos de Esp, hay que tener presente que la mitad de los estudios presentaron un escaso tamaño muestral y realizaron un seguimiento a corto-medio plazo de las muestras negativas (1 y 4 años), por lo que existe cierta incertidumbre sobre su impacto en esta variable.

Otros aspectos a tener en cuenta son el porcentaje de **solicitud de nueva muestra** (rellamada) por obtener un resultado dudoso o no concluyente en la prueba inicial de cribado, y el número de muestras que tras el proceso de cribado se envían a las unidades clínicas de seguimiento para diagnóstico confirmatorio, tratamiento y seguimiento (4). Como se observa en la tabla 14, el porcentaje de rellamadas de los programas que realizaron el cribado en una etapa fue 5.5 veces superior al de los programas que utilizaron un protocolo en dos etapas (0.36% vs 0.07%), con similar porcentaje de derivaciones a confirmación diagnóstica (0.05% vs 0.07%). Esto podría suponer un aumento de la carga de trabajo de laboratorio y necesidad de realizar nuevas pruebas que conllevaría un coste económico además del estrés emocional para las familias. Para un programa que criba 100 000 RN al año supondría contactar con la familia de 360 RN o de 70 RN para la obtención de una segunda muestra. La incorporación de LC-MS/MS como prueba de segundo nivel parece reducir la necesidad de repetir el cribado en las muestras dudosas. Hay que tener en cuenta que estos datos proceden de 14 estudios y programas de cribado en una etapa que engloban más de 12 000 000 RN y de 3 programas en dos etapas que incluyen más de 1 500 000 RN, que en ocasiones presentan los datos de manera agregada o no aportan información al respecto, y que presentan gran heterogeneidad en sus algoritmos de cribado, por lo que hay que interpretar estos resultados con cautela.

El porcentaje de rellamadas de los programas de cribado en una etapa fue heterogéneo y osciló entre el 0.033% y el 1.26 %. Tal y como indica la literatura y el informe previo de evaluación, esta variabilidad depende de diversos factores como las diferencias en los protocolos de cribado (método analítico, momento toma de muestra), elección de los umbrales de corte (EG, PN) o incluso del kit de cribado. En este sentido, al comparar el estudio de Gong et al (14), que aplicó un umbral de corte fijo con independencia de la EG y/o PN y rellamaba todas las muestras positivas en la prueba inicial, con el estudio de Pode-Shakked et al (16), que estratificó los umbrales

Tabla 14. Porcentaje de solicitud de nueva muestra

Estudio	Periodo	Población cribada (n° RN)	Rellamada % (n)	Casos derivados a confirmación (n)	HSC (PS+VS) confirmados (n casos)
Proceso de cribado 1 etapa: FIA					
Aragón	2014 -2018	54 029	1.34 (726)	60	4
Castilla La Mancha	2016	15 335	0.040 (6)	5	4
Madrid	2018	60 690	0.772 (469)	19	4
La Rioja	2017 - 2018	4 998	0.560 (28)	1	0
Total CC.AA.		135 052	0.91 (1229)	85	12
Gong 2019 ^a	2104 - 2018	44 360	0.458 (203)	6	6
Pode-Shakked 2019	2008 - 2017	1 378 132	0.033 (455)	84	68
Van der Linde ^b 2019	2002 - 2013	2 235 931	0.077 (1727)	479	128
DGNS Alemania 2019	2014 - 2017	1 474 738	0.498 (7347)	NI	86
NBS Italia 2019	2018	72 601	0.457 (332)	50	3
Kopacek 2017	2014 - 2015	104 737	DA	117	8
Pearce 2016	2007 - 2014	1 962 433	0.538 (10 574)	2 476	98
HAS 2015	2015	809 078	0.182 (1474)	382	47
Odenwald 2015	1999 - 2011	1 420 102	1.26 (17 893)	NI	109

Estudio	Periodo	Población cribada (n° RN)	Rellamada % (n)	Casos derivados a confirmación (n)	HSC (PS+VS) confirmados (n casos)
Tsuji 2015	1989 - 2013	2 105 108	0.19 (3999)	410	87
Al Hosani 2014	2007 - 2011	379 272	0.280 (1054)	294	42
Nascimento 2014	2001 - 2010	748 395	NA	129	50
Total		12 734 887	0.35° (45 058)	4427	732
Total FIA		12 869 939	0.36° (46 287)	4512	744
Proceso de cribado 2 etapas: FIA + LS-MS/MS					
Bialk 2019	NI	63 725	0.032 (21)	8	5
DGNS Alemania 2019	2104 - 2017	1 551 074	0.069 (1073)	NI	97
NBS Italia 2019	2018	40 498	0.170 (69)	69	2
NBS Ontario 2017	2016 - 2017	142 879	NA	170	7
Total FIA + LC-MS/MS		1 798 176	0.07^d (1163)	247	111

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** DA: dato agregado; NA: no aplica, el programa no realiza rellamadas y envía directamente a confirmación; NI: no informa. a: en el estudio se registran 77 pérdidas (muestras positivas en la primera prueba en las que no se pudo obtener una segunda muestra); b: en el estudio se registran 17 pérdidas no confirmadas; c: se excluye del cálculo los estudios de Kopacek y Nascimento; d: se excluye del cálculo el programa de Ontario.

en función de la EG y PN y estableció valores límite para rellamada y derivación urgente, se ponen de manifiesto estas diferencias (0.458% vs 0.033%). Hinojosa-Trejo et al (21) reduce un 30% las rellamadas (0.47% vs 0.14%) al sustituir un umbral fijo por la estratificación en base al PN. En Francia consiguen una reducción del 46% en un año (0.39% vs 0.18%) al aumentar el umbral en RN prematuros (12), y en Ontario informan de una reducción significativa en un año al incorporar umbrales ponderados en base a la EG y PN (22). Pearce et al (23), reduce un 70% las muestras enviadas a confirmación diagnóstica al cambiar el kit de cribado y modificar los umbrales de corte para los RN de bajo peso al nacer.

De forma general, la literatura recomienda estratificar los umbrales en función de la EG y/o PN para reducir el impacto de los RN prematuros. Aunque los datos fueron limitados los resultados de los estudios apuntaron en la misma dirección, reportando mayores tasas de rellamadas entre los prematuros como informan los estudios de Odenwald (14.5 % vs 0.8 %), Al Hosani (2.9% vs 0.2%) o el programa alemán (0.15% vs 7.29%) que además, informó que de todo su programa la HSC es la enfermedad que produce el mayor número de rellamadas (10, 18, 26).

Uno de los indicadores definidos en el SICN del SNS es el porcentaje de solicitud de nueva muestra por resultado dudoso o positivo (NSNMRD), que de forma obligatoria se debe recoger para cada una de las enfermedades incluidas en el programa nacional. En base a los datos aportados por las CC.AA., el porcentaje de solicitud de segunda muestra fue del 0.91 %. De acuerdo con los objetivos de calidad establecidos, los niveles óptimo y aceptable definidos para este indicador y por enfermedad son $\leq 1\%$ y $\leq 2\%$ respectivamente (4), por lo que este resultado se podría considerar adecuado.

5.2.3. Tasa de falsos positivos y valor predictivo positivo

La tasa de FP es un indicador esencial para valorar el rendimiento de un programa de cribado. Constituyen uno de los principales riesgos y desventajas, ya que conllevan la realización de pruebas adicionales innecesarias y en el peor de los casos la administración de tratamiento inapropiado, además de generar un periodo innecesario de estrés y ansiedad en los padres.

Para poder realizar una comparación objetiva entre los estudios, se han adoptado las definiciones establecidas en el SICN (4) que considera FP a todo RN con prueba de cribado positiva en el que las pruebas adicionales (nueva muestra o pruebas diagnósticas) no confirman la enfermedad. Por tanto, incluye los FP obtenidos sobre la primera muestra (FP 1) y los procedentes del proceso de confirmación (FP2):

- Falso positivo sobre primera muestra (FP1): son aquellos que en su 2ª muestra solicitada por valor dudoso/positivo, dan un resultado dentro de límites de referencia. No precisan continuar con el proceso de confirmación diagnóstica.
- Falso positivo en el proceso de confirmación diagnóstica (FP2): son aquellos resultados positivos en el proceso de cribado en los que la Unidad Clínica de Seguimiento no confirma el diagnóstico de caso.
- Falso positivo del programa de cribado (FP): total de FP detectados en cualquiera de las etapas del programa de cribado, equivale a la suma de FP1 y FP2. Por tanto, se ha considerado FP a aquella muestra que habiendo obtenido un resultado de 17-OHP por encima del umbral de positividad no obtuvo confirmación diagnóstica de HSC, independientemente del protocolo utilizado (una o dos etapas) y de la detección de variantes distintas a la HSC clásica PS y VS.

Una de las principales limitaciones de la determinación de 17-OHP con FIA es la elevada tasa de FP, especialmente en los RN prematuros y/o de bajo PN, que reduce de manera importante el valor predictivo positivo (VPP). Entre las causas de FP destacan además de la prematuridad al nacer, el retraso de la madurez adrenal, la reactividad cruzada con otros esteroides adrenales diferentes a la 17-OHP, el tratamiento prenatal con esteroides, la presencia de infecciones, o la recogida de la muestra de sangre muy temprana, que originan elevaciones inespecíficas y transitorias del nivel de 17-OHP (83, 84).

En la tabla 15 se recoge el número absoluto y porcentaje de FP reportados por los estudios y desglosados, cuando posible, según el proceso de cribado y la etapa (FP1, FP 2). De forma general, el porcentaje de FP detectados por los programas de cribado en una etapa fue elevado y dos veces superior al obtenido por los programas de cribado en dos etapas (0.208% vs 0.102%). Es decir, para un programa que criba 100 000 RN al año, aproximadamente 208 o 102 RN obtendrían un resultado FP. También se observó una elevada heterogeneidad entre los estudios que osciló entre el 1.3% y el 0.10%, de los cuales aproximadamente el 88% fueron sobre FP1 (dato procedente de 4 CC.AA. y de 4 programas de cribado en una etapa). Parte de las diferencias observadas podrían deberse a las diferencias en la estratificación o no de umbrales de positividad o la especificidad del anticuerpo utilizado (cambio en 2009). Sin embargo, los resultados de los estudios no justificaron estas diferencias. El programa de Pezzuti et al (28), realizado antes del 2009 y sin estratificar los umbrales de corte presentó un número de FP similar al de algunos de los programas más actuales que incluyeron cohortes de cribado posteriores al 2015 y con puntos de corte estratificados (12, 14, 15) y menor al

Tabla 15. HSC: número absoluto, porcentaje de falsos positivos y valor predictivo positivo

Estudio	Población cribada	VP	FP1	FP2	Derivados	% FP	VPP (%)		
							PS+VS	Prem	Term
Proceso de cribado en una etapa									
Aragón	54 029	4	666	56	60	1.336	0.55	NI	
Castilla La Mancha	15 335	4	6	1	5	0.045	36.3		
Madrid	60 690	4	450	15	19	0.766	0.85		
La Rioja	4 998	0	27	1	1	0.560	0		
Total España	135 052	12	1149	73	85	0.904	0.97	-	
Gong 2019	44 360	6	197	0	6	0.444	2.96	NI	
Kopacek 2019	104 737	8	376	109	117	0.463	1.60		
Pode-Shakked 2019	1 378 132	68	422	3	84	0.030	13.7		
Van der Linde 2019	2 235 931	128	351		479	0.016	26.72		
NBS Italia 2019	72 601	3	47		50	0.064	6.00		
NBS Nueva Zelanda 2018	293 002	6	218		NI	0.074	2.60		
Hinojosa-Trejo 2018	1 267 122	160	1146		1306	0.090	12.3		
Pearce 2016	1 962 433	98	2378		2476	0.121	3.96	1	12.6
HAS 2015	809 029	47	1583	335	382	0.237	2.40	0.41	8.2
Odenwald 2015	1 420 102	109	17 874		NI	1.258	0.61	0.2	5

Estudio	Población cribada	VP	FP1	FP2	Derivados	% FP	VPP (%)		
							PS+VS	Prem	Term
Tsuji 2015	2 105 108	87	323		410	0.015	21.22	2.0	33.3
Al Hosani 2014	379 272	42	252		294	0.066	14.29	NI	
Nascimento 2014	748 395	50	79		129	0.010	38.76		
Pezzuti 2014	159 415	8	491		NI	0.308	1.58		
Total Internacional	12 979 639	820	26 184		5733	0.202	3.03	-	
Total FIA	13 114 691	832	27 406		5818	0.208	2.94	-	
Proceso de cribado en dos etapas									
Bialk 2019	63 725	5	21	3	8	0.038	17.2	NI	
NBS Italia 2019	40 498	2	67		69	0.165	2.89		
NBS Ontario 2017	142 879	7	163		170	0.114	4.12	1.4 ^a	31.8
								1.9 ^b	10.6
Total FIA+LC/MS-MS	247 102	14	254		247	0.102	5.22	-	

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** FP: falso positivo; NI: no informa; Prem: recién nacido prematuro; PS: pérdida salina; Term: recién nacido a término; VP: verdadero positivo; VS: virilizante simple; VPP: valor predictivo positivo. a: VPP con umbrales de corte ajustados a la edad gestacional; b: VPP con umbrales de corte ajustados al peso al nacer.

de la mayoría de las CC.AA. De forma concordante con la literatura y con el informe previo de evaluación, todos reportaron peores resultados en RN prematuros y/o de bajo PN comparado con los a término (1, 12, 16, 17, 22, 23, 25, 26, 28, 31), estimando algunos estudios que la tasa de FP en prematuros fue entre 2 y 10 veces superior (16, 26, 31). Francia, basándose en la elevada tasa de FP en RN prematuros, sugiere que no sería eficiente el cribado en prematuros (VPP muy bajo: 0.4%) y considera adecuado limitarlo a los RN con una EG >32 semanas de vida (12).

A nivel nacional y en base a los datos proporcionados por las CC.AA., el porcentaje de FP detectados en cualquier etapa del programa fue del 0.9%, más de 4 veces superior a la de los estudios internacionales. Al igual que en el caso anterior, el 94% fueron FP1, desconociéndose la proporción en prematuros y en a término. Es decir, en la prueba inicial de cribado 1149 RN fueron positivo en la primera muestra, se derivaron a confirmación diagnóstica 85 y se confirmaron 12 casos, lo que supuso una tasa de FP2 del 0.05%. Igualmente se observó una gran heterogeneidad que osciló entre el 0.04% y el 1.3%, y a excepción de Castilla La Mancha, todos obtuvieron un porcentaje de FP superior al límite del 0.3% establecido como aceptable por algunos autores. Sin embargo, actualmente no se ha establecido el nivel óptimo y aceptable para estos indicadores, para lo cual será necesario consensuar previamente el protocolo y algoritmos de cribado.

Para mejorar el rendimiento de la prueba, numerosos estudios se han centrado en identificar nuevas estrategias entre las que destacan la estratificación de los umbrales de positividad según la EG y/o PN y la introducción de la LC-MS/MS como prueba de segundo nivel (10, 12, 22, 23, 27, 32, 33). Gong et al (14) reconocía que al no utilizar umbrales ajustados a la EG, obtenía un número de FP inaceptablemente elevado. Bialk et al (13) reduce la tasa de FP un 94.6% al realizar el cribado en dos etapas. Con la primera prueba (DELFI) el porcentaje de FP fue del 0.75% y tras aplicar la LC-MS/MS como segundo nivel la reduce al 0.04%. Con la LC-MS/MS como segundo nivel se muestran resultados similares en un estudio piloto realizado en Turquía (85) con una reducción de FP próxima al 93% y del tiempo medio de evaluación de un resultado positivo de 8 días (25.8 ± 6.4 vs 17.35 ± 5.64). Seo et al (84) eliminan la mayoría de los FP con el segundo nivel (LC-MS/MS), con lo que mejoran el VPP y la especificidad, y al igual que el estudio de Turquía, disminuyen el seguimiento medio en los RN con resultado positivo (75 vs 8 días, $p < 0.001$) y el número medio de pruebas de seguimiento (1.8 vs 1.2, $p = 0.0017$) con lo que reducen de forma significativa la carga para el programa. Sus autores concluyen que el análisis del perfil de esteroides como segundo nivel mejora la capacidad diagnóstica, especialmente en los prematuros, pero no consideran adecuado

su uso como prueba de primer nivel debido al elevado tiempo de análisis y a la incapacidad de medir simultáneamente otros metabolitos y hormonas incluidos en el programa.

En términos de sobretratamiento, Pezzuti et al (28) destaca la influencia de los FP y la importancia del seguimiento de los casos. Realizan un estudio piloto sobre más de 159 000 RN que siguen durante 3 años, observando un posible sobretratamiento en el 50% de los casos detectados: 16 RN recibieron diagnóstico de HSC e iniciaron tratamiento, pero durante el seguimiento descartaron la enfermedad en 8. Estos 8 RN presentaban elevación de 17-OHP que motivó el tratamiento con GC durante su primer año de vida. Sin embargo, en base a las evaluaciones clínicas de seguimiento y a la normalización de los niveles de 17-OHP tras retirar la medicación, descartaron el diagnóstico de HSC.

Los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), miden la eficacia real de la prueba y su validez analítica, e indican la probabilidad de padecer o no la enfermedad una vez conocido el resultado. De forma global y con independencia del protocolo utilizado se observó una gran variabilidad en los resultados debido a la influencia de los FP. En los programas de cribado en una etapa el VPP fue bajo y próximo al 3%, y en el cribado en dos etapas aumentó al 5%. Por otra parte y aunque los resultados fueron limitados, se observó que el VPP en los RN a término fue muy superior al de los prematuros (10, 12, 22, 23, 25), y que el fenotipo PS se identifica mejor que el VS (ver apartado 5.2.4 de falsos negativos) (17). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en el informe previo de evaluación (1).

Held et al (86) comparan de forma retrospectiva la efectividad de dos algoritmos de cribado en los que dependiendo del nivel de 17-OHP repiten el cribado en una nueva muestra (2 pruebas) o derivan para confirmación diagnóstica (1 prueba). Entre 2003 y 2011 criban más de 4 300 000 RN, identifican 374 casos y observan que la mayoría de las formas PS se identifican en la primera prueba de cribado. Utilizando un modelo predictivo de regresión logística multivariante observan que el único factor que predice si un caso se identifica con la primera o segunda prueba es el tipo de HSC, e indican que las formas VS y no clásicas son menos probables de ser detectadas en el primer cribado, resaltando la importancia de una segunda prueba rutinaria para la identificación de las formas VS y no clásicas.

5.2.4. Falsos negativos de la prueba

El número de falsos negativos (FN) es un importante indicador del rendimiento de un PCN, pero para conocer la verdadera tasa sería necesario realizar un seguimiento a largo plazo de todos los pacientes como mínimo

hasta la adolescencia, disponer de un registro común de los casos detectados clínicamente y conocer la mortalidad infantil a largo plazo. De los programas que aportaron información al respecto, cuatro realizaron un seguimiento a largo plazo entre 8 y 12 años (10, 16, 17, 23) y cinco oscilaron entre 1 y 4 años (12-14, 18, 28).

Teniendo en cuenta que los resultados son aproximados, para el conjunto de programas analizados que incluyeron más de 13 100 000 RN se registraron 26 FN. La evidencia indica que para las formas VS el número de FN suele ser superior al de las formas PS porque provoca elevaciones más moderadas de 17-OHP debido al menor déficit de 21-OH (12, 52). Como se puede observar en la tabla 16, los resultados de esta evaluación mostraron resultados concordantes. El 65% de los FN fueron sobre formas VS y el 27% sobre formas PS (10, 12-14, 16-18, 23, 28), y en tres programas todos los FN se debieron a formas VS (16, 17, 23). En función del sexo, los FN de las formas VS fueron mayoritariamente en niñas (8 vs 1) y en las formas PS en niños (2 vs 1) (datos procedentes de tres programas).

Tabla 16. HSC: falsos negativos en función del fenotipo y sexo

Estudio	Seguimiento (años)	FN PS (n)	FN VS (n)	TOTAL (n)
Pode-Shakked 2019	10	0	4 (3 niñas, 1 niño)	4
Van der Linde 2019	11	0	4	4
Pearce 2016	8	0	3 (3 niñas)	3
Odenwald 2015	12	3 (1 niña, 2 niños)	2 (2 niñas)	5
DGNS Alemania 2019	4	NI	NI	2
HAS Francia 2015	4	4	4	8
Gong 2019	4	0	0	0
Pezzuti 2014	3	0	0	0
Bialk 2019	1	0	0	0
Total		7	17	26

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** NI: no informa; PS: pérdida salina; VS: virilizante simple.

Los programas que presentaron menor seguimiento y tamaño muestral no registraron ningún FN (13, 14, 28), mientras que los que realizaron un seguimiento a largo plazo no perdieron ningún diagnóstico de formas PS y todos sus FN se debieron a formas VS. Pearce et al (23) que en un periodo de 8 años notificó 3 FN para formas VS, consideró que sus resultados podrían estar infra estimados, razón por la que se sospecha que los resultados de los programas de menor seguimiento podrían estar infravalorados (13, 14, 28). Estos resultados proceden de programas que realizaron el cribado en una etapa, excepto uno (13), pero dado que se trató de un piloto de escaso tamaño muestral y seguimiento, sus resultados no se consideran representativos. Por otra parte, el programa alemán presentó sus resultados de manera agregada, y dado que en función del laboratorio se aplicaba un protocolo en una o dos etapas, se desconoce a cuál pertenece cada FN. Por estas razones los resultados deben ser interpretados con precaución.

La información aportada por los estudios sobre las causas de FN fue escasa e incluyó el tratamiento de la madre con GC durante el embarazo (interfirió en el diagnóstico de 1 niña VS) (16), la administración de esteroides durante el periodo prenatal debido a la prematuridad al nacer o a la presencia de edema cerebral (evitó el diagnóstico de 6 casos de PS) (10, 12) y la presencia de mutaciones moderadas-leves (10). Algunos RN se diagnosticaron en base a la ambigüedad genital en las visitas de seguimiento o en base a la historia familiar (10, 16). Para evitar FN el programa de cribado israelí decide reducir el umbral de corte (16). Sin embargo, otros observan que la mayoría de los FN se producen en niñas, e indican que si reducen el umbral límite el número de FP aumentaría de forma inaceptable. La presencia de ambigüedad genital en estas niñas permitió confirmar su diagnóstico de HSCVS (10,23), por lo que deciden no modificar los umbrales.

A nivel nacional, ninguna de las CC.AA. aportó información sobre resultados FN. Datos procedentes de un estudio retrospectivo realizado en la población cribada en la Comunidad de Madrid entre 1995 y 2015, no registra ningún resultado FN entre más de 1590 muestras (52).

En las tablas 17 y 18 se recogen a modo de resumen las características y parámetros de validez analítica de los estudios y programas de cribado de la HSC incluidos en este trabajo.

Tabla 17. Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I)

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Estratificación puntos de corte	Población cribada (RN)	Número de casos			Tasa de detección ^a	Tasa de detección por 100 000 RN
Aragón	España	2014-2018	48 – 72	EG	54 029	4			1:13 507	7.40
Castilla La Mancha		2016	48 – 72 horas	PN o EG	15 335	4			1:3 833	26.0
Madrid		2016-2018	48 horas	PN, EG y sexo	191 038	8			1:23 879	4.18
La Rioja		2014-2018	48 – 72	EG	13 239	0			-	-
Bialk 2019 (13)	Wisconsin	1 año	0 – 7 días	PN	63 725	5 (2 PS)			1:12 745	7.85
Gong 2019 (14)	Beijing	2014-2018	72 h – 7 días	Umbral fijo único	44 360	5 PS	1 VS		1:7 393	13.52
Kopacek 2019 (15)	Rio Grande	2014-2016	3 – 5 días	PN	217 965	12 PS	3 VS	5 NC	1:14 531	6.88
Pode-Shakke ^b 2019 (16)	Tel Aviv	2008-2017	36 – 72 horas	PN y EG	1 378 132	59 PS	13 VS	5 NC	1:19 140	5.22
Van der Linde 2019 (17)	Holanda	2002-2013	3 – 7 días	EG (PN) ^c	2 235 931	114 PS	18 VS	5 NC	1:16 938	5.90
DGNS 2019 (18)	Alemania	2014-2017	36 – 72 horas	EG y/o PN ^d	2 604 344	165			1:15 783	6.33
NBS Italia ^e 2019 (19)	Italia	2016-2018	48 – 72 horas	EG (PN) ^e	499 799	7 PS	12 VS	1 NC	1:26 305	3.80
NBS Nueva Zelanda 2019	Nueva Zelanda	2014-2018	48 – 72 horas	-	290 002	6			1:48 833	2.04

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Estratificación puntos de corte	Población cribada (RN)	Número de casos			Tasa de detección ^a	Tasa de detección por 100 000 RN
Hinojosa-Trejo 2018	México	2017-2018	3 – 5 días	PN	1 267 122	160			1:7 919	12.62
NBS Ontario 2017	Canadá	2017-2018	24 – 72 horas	EG y PN	142 879	7			1:20 411	4.89
Pearce 2016	Nueva York	2007-2014	24 – 48 horas	PN	1 962 433	90 PS	11 VS	5 NC	1:19 430	5.15
HAS 2015	Francia	2015	72 – 96 horas	EG	809 078	34 PS	13 VS	3 NC	1:17 214	5.80
Heahter 2015	Nueva Zelanda	1994-2013	>48 horas	PN	1 175 973	44			1:26 726	3.74
Odenwald 2015	Baviera	1999-2011	36 – 72 horas	EG y PN	1 420 102	98 PS	16 VS		1:12 457	8.02
Tsuji 2015 ^f	Tokio	1989-2013	4 – 7 días	EG y PN	2 105 108	73 PS	14 VS	7 NC	1:24 197	4.1
Al Hosani 2014	Emiratos Árabes	2007-2011	≥48 horas	Umbrales fijos	379 272	42			1:9 030	11.07
Nascimento 20147	Santa Catarina	2001 - 2010	3 – 5 días	PN	748 395	37 PS	13 VS		1:14 967	6.68
Pezzuti 2014	Minas Gerais	2007-2008	3 – 7 días	Umbrales fijos	159 415	6 PS	2 VS		1:19 926	5.01

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** PS: pérdida salina; VS: virilizante simple; NC: no clásica; EG: edad gestacional; PN: peso al nacer.

a: para el cálculo solo se han considerado las formas PS y VS; b: a través del cribado también se identificó 1 deficiencia de 11 β -hidrolasa, 2 deficiencias de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y 12 variantes desconocidas; c: en caso de no conocer la EG utiliza el PN; d: en función del laboratorio aplica EG o PN; e: en la tabla se muestran los resultados combinando ambos protocolos de cribado (uno y dos pasos). Tres de los cuatro laboratorios estratifican los puntos de corte según la EG y uno según PN; f: a través del cribado también identifican 2 deficiencias de 3 β -HSDD y 10 de fenotipo desconocido.

Tabla 18. Características y validez analítica de los programas de cribado incluidos en la revisión (II)

Estudio	Población cribada (RN)	VN (n)	VP (n)	FN (n)	FP1 (n)	FP2 (n)	FP (n)	% FP	% Sen	% Esp	% VPP	% VPN
Programas de cribado en una etapa: FIA												
Aragón (2014-2018)	54 029	-	4	NI	666	56	722	1.336	-	-	0.55	-
Castilla La Mancha (2016)	15 335	-	4	NI	6	1	7	0.045	-	-	36.4	-
Madrid (2018)	60 690	-	4	NI	450	15	465	0.766	-	-	0.85	-
La Rioja (2017-1208)	4 998	-	0	NI	27	1	28	0.560	-	-	0	-
Gong 2019 (14)	44 360	44 157	6	0	197	0	197	0.444	100	99.55	3.0	100
Kopacek 2017 (31)	104 737	-	8	NI	376	109	485	0.463	-	-	1.6	-
Pode-Shakked 2019 (16)	1 378 132	1 377 635	68	4	422	3	425	0.030	94.44	99.96	13.7	99.99
Van der Linde 2019 (17)	2 235 931	2 235 448	128	4	NI	NI	351	0.016	96.96	99.98	26.7	99.99
DGNS 2019 (18)	1 474 738	-	84	2 ^a	NI	NI	NI	-	-	-	-	-
NBS Italia 2018 (87)	72 601	-	3	NI	NI	NI	47	0.064	-	-	6.0	-
NBS Nueva Zelanda 2019 (20)	293 002	292 778	6	0	NI	NI	218	0.074	100	99.9	2.7	100
Hinojosa-Trejo 2018 (21)	1 267 122	-	160	NI	NI	NI	1 146	0.090	-	-	12.3	-

Estudio	Población cribada (RN)	VN (n)	VP (n)	FN (n)	FP1 (n)	FP2 (n)	FP (n)	% FP	% Sen	% Esp	% VPP	% VPN
Pearce 2016 (23)	1 962 433	1 959 954	98	3	NI	NI	2 378	0.121	97.03	99.87	4.0	99.99
HAS 2015 (12)	809 029	807 111	47	2	1 583	335	1 918	0.237	95.91	99.76	2.4	99.99
Odenwald 2015 (10)	1 420 102	1 402 204	109	5	NI	NI	17 874	1.258	95.6	98.74	0.60	99.99
Tsuji 2015 (25)	2 105 108	-	87	NI	NI	NI	323	0.015	-	-	21.2	-
Al Hosani 2014 (26)	379 272	-	42	NI	NI	NI	252	0.066	-	-	14.3	-
Nascimento 2014 (27)	748 395	-	50	NI	NI	NI	79	0.010	-	-	38.8	-
Pezzuti 2014 (28)	159 415	158 916	8	0	NI	NI	491	0.308	100	99.69	1.6	100
Programas de cribado en dos etapas: FIA + LC-MS/MS												
Bialk 2019 (13)	63 725	63 696	5	0	NI	NI	24	0.038	100	99.96	17.2	100
DGNS 2019 (18)	1 129 606	NI	81	2 ^a	NI	NI	NI	-	-	-	-	-
NBS Italia 2018 (87)	40 498	-	2	NI	NI	NI	67	0.165	-	-	2.89	-
NBS Ontario 2017 (22)	142 879	-	7	NI	NI	NI	163	0.114	-	-	4.1	-

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** Esp: especificidad; FP: falso positivo; FP1: falso positivo sobre primera muestra; FP2: falso positivo del proceso de confirmación; FN: falso negativo; NI: no informa; Sen: sensibilidad; VN: verdadero negativo; VP: verdadero positivo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

a: durante el periodo 2014-2017 se registran 2 FN, pero se desconoce a qué protocolo de detección corresponde.

5.2.5. Beneficios del cribado de HSC

Se considera beneficio a la prevención de la mortalidad y la morbilidad en los RN con diagnóstico confirmado que precisan tratamiento, que no hayan sido diagnosticados anteriormente y que durante el seguimiento permanecen asintomáticos. Por tanto, los pacientes que potencialmente se verían beneficiados por el cribado son aquellos en los que el diagnóstico no se sospechó previamente por la clínica.

En base a los datos disponibles se estima que la proporción de pacientes potencialmente beneficiados por el cribado fue del 58% observando además diferencias importantes en función del sexo. Mediante sospecha clínica se identificó al 42% de los RN que incluyó al 30% del total de las niñas y al 12% del total de varones, y por cribado se identificó al 49% de los niños y al 9% de las niñas. Esto implicaría que en ausencia de cribado cerca de la mitad de los casos podrían no ser diagnosticados o sufrir un retraso diagnóstico, afectando especialmente a los RN varones. En ausencia de cribado, los niños con la forma de PS que no presenten alteraciones genitales al nacer tienen mayor riesgo de desarrollar una crisis suprarrenal debida a un retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento. La dificultad de este diagnóstico se puede reflejar en el predominio de mujeres detectadas sobre varones, indicando que algunos varones podrían fallecer sin ser diagnosticados (1). En función del método diagnóstico, los datos analizados en este informe mostraron predominio de niñas detectadas por sospecha clínica (72% niñas vs 15% niños) y predominio de niños diagnosticados por cribado (85% niños vs 28% niñas). La nueva evidencia localizada refuerza las conclusiones previas.

– Prevención de la morbi-mortalidad

El principal objetivo del cribado de la HSC (21-OHD) es permitir el diagnóstico precoz de la forma grave de pérdida salina para iniciar la terapia de reemplazo hormonal lo antes posible y con ello evitar la aparición de los síntomas, prevenir el síndrome de pérdida de sal, reducir la morbilidad, secuelas irreversibles y la mortalidad (12). En función del sexo, los más beneficiados serían los RN varones ya que no suelen presentar signos evidentes que faciliten su detección antes de debutar con una crisis suprarrenal y por tanto tienen mayor probabilidad de retraso diagnóstico y de fallecer a causa de una crisis salina potencialmente evitable. El cribado también permitiría evitar la **asignación incorrecta** de sexo en las niñas que nacen con genitales muy virilizados (escala Prader IV-V) o reducir el tiempo para corregir una asignación errónea, con lo que reduciría las secuelas físicas y psicológicas derivadas. En los pacientes afectados por las formas virilizantes, el cribado mejoraría su diagnóstico (especialmente en

los varones) y podría evitar la hiperandrogenización y el impacto en la salud y calidad de vida en la edad adulta, ya que el diagnóstico suele realizarse de forma tardía en la infancia o adolescencia cuando ya se han desarrollado alteraciones óseas y del desarrollo irreversibles que repercuten en la edad adulta (32). En último término, el cribado permitiría reducir el **tiempo de ingreso hospitalario** ya que estos pacientes suelen presentar sintomatología más leve que los diagnosticados de forma tardía o clínicamente (1, 12, 32).

En términos de **morbilidad**, aunque la evidencia existente sobre los beneficios asociados al cribado fue limitada parece mostrar resultados favorables al cribado. Como ya se comentó, aunque los niños con PS serían los más beneficiados por un programa de cribado, las niñas que son objeto de una incorrecta asignación de sexo también se verían beneficiadas. Se indica que una de cada 5 niñas con HSC grave podría no ser diagnosticada. Antes de obtener los resultados de la prueba de cribado 13 niñas fueron clasificadas al nacer como niños (10, 15, 16, 25, 27) en las cuales el cribado permitió reducir el intervalo de tiempo hasta alcanzar el diagnóstico correcto y las posibles secuelas asociadas al diagnóstico tardío, 6 de ellas presentaban la forma PS (10, 27). En Nueva Zelanda, en ausencia de cribado el porcentaje de niñas clasificadas erróneamente como varones era del 22.2 % (1984-1994) y tras el inicio del cribado (1994-2012) se redujo al 8% (24). En Japón (25), en base a los resultados del cribado 9 niñas que presentaban al nacer genitales ambiguos se clasificaron correctamente frente a 2 que fueron clasificadas erróneamente. Datos procedentes del estudio retrospectivo realizado en la Comunidad de Madrid (52), indicó que en el 43% de las niñas (6/14) se realizó una asignación incorrecta del sexo al nacer y todas estaban afectadas por la forma PS. En el caso de los niños, ciertos signos clínicos como la macrogenitalia y la hiperpigmentación del escroto pueden ser muy sutiles al nacer y podrían perderse del diagnóstico. En este sentido, Nueva Zelanda indicó que el 20% de los RN varones detectados por cribado presentaban signos de virilización muy leves. En cuanto al **tiempo de hospitalización**, solo se disponen de los datos procedentes de un estudio económico que indicó menor estancia media hospitalaria y menor porcentaje de días ingresados en UCI entre los RN cribados comparado con los no cribados (11).

La evidencia existente sobre el impacto del cribado neonatal en la **mortalidad** es limitada y muestra resultados contradictorios. Estudios a favor del cribado reflejan una reducción en la mortalidad de los pacientes afectados por las formas de pérdida salina debido a la reducción del tiempo de diagnóstico e inicio precoz del tratamiento, mientras que otros consideran que su impacto es mínimo. En ausencia de cribado, la literatura informa de tasas de mortalidad asociadas a la PS que oscilan entre el 0% y el 4% (32, 52) sin embargo, un estudio postmortem realizado en Reino

Unido, no encontró evidencia de que en población no cribada los niños con PS falleciesen antes del diagnóstico (78, 79). En Alemania, una encuesta realizada a endocrinos pediátricos sobre mortalidad en niños con HSC antes y después de la implementación del cribado concluye que la mayoría de las muertes registradas tras el inicio del cribado fueron consecuencia de un ajuste terapéutico inadecuado en situaciones de estrés fisiológico (80). Antes del cribado registran 7 muertes y otras 7 tras su inicio, y ninguna a partir del 2005. La evidencia analizada en esta actualización mostró resultados similares. Los estudios que realizan menor seguimiento (2-4 años) registran tres muertes en total (10, 15, 31), y a más largo plazo (10 años) no registran ninguna (27), y por otra parte se informa de un total de 127 fallecimientos antes de su confirmación diagnóstica (15, 21). En la Comunidad de Madrid, no se registró ningún fallecimiento en más de 30 años de cribado de HSC. Finalmente, en el caso concreto de los RN prematuros (<32 semanas de gestación), Francia considera que el beneficio del cribado en la mortalidad sería mínimo porque estos pacientes ya se encuentran hospitalizados y vigilados cuando aparecen los primeros síntomas asociados a las formas más graves (2ª semana de vida). Antes de la introducción del cribado de la HSC observan una reducción de la mortalidad asociada a la enfermedad que justifican por la mejora de la atención pediátrica. La implementación del cribado en 1995 también contribuyó a la reducción de la mortalidad, y desde 2003 no registran ninguna muerte relacionada con la HSC en menores de 1 año de vida (12).

– Periodo de latencia, edad al diagnóstico e inicio del tratamiento

El periodo de latencia de la enfermedad requiere de un tiempo de respuesta rápido, por lo que para que el programa de cribado sea efectivo se debe optimizar el tiempo de respuesta (alto grado de urgencia), de forma que la detección se produzca en la primera semana de vida para iniciar tratamiento de la forma más precoz posible (58), idealmente el mismo día de su detección. Sin embargo, la literatura mostró una gran heterogeneidad con respecto a la edad al diagnóstico e inicio del tratamiento, que osciló entre 6 y 30 días de vida. En Nueva Zelanda la edad recomendada de inicio de tratamiento para los RN críticos es de 10 días y de 28 para los no críticos (66). El 55.3% de los RN identificados en Baviera (10) iniciaron tratamiento a los 7 días de vida, llegando a alcanzar los 21 días, e indica que una niña sufre un desajuste electrolítico antes de iniciar tratamiento a los 13 días. En Santa Catarina (Brasil) (27) la edad media de inicio del tratamiento fue de 21.6 días, siendo más precoz en las formas PS comparado con las VS (17.4 vs 54.9 días); la evolución de los casos fue favorable y no registran ningún fallecimiento, mientras que en otra región de Brasil (Minas Gerais) (28) la

edad al diagnóstico e inicio de tratamiento fue mayor (mediana: 39 días; rango 13 – 581 días).

También, es imprescindible contar con una unidad clínica de seguimiento multidisciplinar, en la que pediatras, neonatólogos, cirujanos, laboratorios y genetistas estén especializados en esta enfermedad. Hay que tener en cuenta, que si el diagnóstico se sospecha antes de obtener los resultados de la prueba de cribado (diagnóstico clínico), la notificación del resultado y el inicio del tratamiento serán más precoces. Heather et al (24) informó que los casos con sospecha diagnóstica por la clínica presente se notificaron 3.7 días antes ($p=0.002$) e iniciaron tratamiento 8.1 días antes ($p<0.001$) y en Nueva Zelanda recomiendan que la notificación por parte del laboratorio a la unidad de seguimiento de los casos positivos críticos se realice en 2 días, y en un máximo de 7 días para los no críticos (66). En España, solo dos CC.AA. aportaron información al respecto: en Aragón, la edad al diagnóstico osciló entre los 5 – 19 días de vida y en la Comunidad de Madrid el inicio del tratamiento fue a los 5.3 días de vida (rango: 3 – 8) cuando no fue necesario solicitar una segunda muestra o a los 16 (rango: 9-23) cuando se solicitó segunda muestra. Datos procedentes de un estudio retrospectivo español muestran resultados concordantes, siendo la edad media al diagnóstico de los pacientes detectados por cribado de 8.5 días (6 – 15 días de vida). El 38.9 % de los pacientes con formas PS se diagnosticó en la primera semana de vida y el 58.9% en la segunda semana, siendo más tardío en las formas VS por requerir más determinaciones para alcanzar la confirmación diagnóstica (20% en la primera semana, 10% en la segunda, 40% entre la tercera y cuarta y el 30% a partir del mes de vida) (52).

Teniendo en cuenta el **estado de salud en el momento del diagnóstico** y que la información aportada por los estudios fue escasa, se informó que entre el 47% y 69% de los pacientes detectados por cribado estaban asintomáticos al diagnóstico (23, 24), ascendiendo al 75% en el contexto español. El inicio inmediato del tratamiento permitió una evolución favorable, con desarrollo normal en términos de estatura y ganancia de peso. Resultados similares se muestran en el estudio retrospectivo realizado en Madrid, con un 55.4% de casos asintomáticos al diagnóstico y un 44.5% ingresado por la clínica presente y todos con evolución favorable (52). En líneas generales, los resultados obtenidos en esta evaluación son acordes a los obtenidos en el informe previo y refuerzan sus conclusiones previas (1).

5.3. Evaluación económica

Para que la intervención sea coste-efectiva, el programa de cribado debe producir un beneficio en salud, generalmente medido en años de vida ajustados por calidad (AVAC), con un coste razonable para el sistema. En España, la cantidad máxima que se considera adecuada invertir por unidad de efectividad en salud en el sistema sanitario, es decir, el umbral de coste-efectividad por AVAC, se sitúa en torno a los 20 000 – 25 000 € (88).

En el proceso de búsqueda bibliográfica se localizó un informe de evaluación económica realizado en España por el Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) (2) y un estudio de coste-efectividad canadiense (11) que mostraron resultados concordantes y a favor del cribado. Ambos consistieron en un modelo analítico de árbol de decisión y evaluaron la posibilidad de incluir el cribado de la HSC clásica, comparando el beneficio en salud y el coste-efectividad (coste-efectividad incremental, *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER)) de la estrategia de cribado frente al no cribado o detección clínica.

El informe de evaluación económica del SESCO (2), consideró el cribado de la HSC clásica (PS+VS) mediante la determinación de 17-OHP con FIA (procedimiento DELFIA®), utilizó un horizonte temporal que abarcó toda la vida del paciente, aplicó una tasa de descuento del 3 % y la perspectiva del análisis fue la del SNS. En el modelo se consideraron los costes unitarios de la prueba de cribado (que incluyó el coste de adquisición, de mantenimiento y amortización de los equipos), el uso de recursos humanos, los costes relacionados con las pruebas diagnósticas y de confirmación, los costes del tratamiento y seguimiento de la enfermedad, así como los costes debidos a las pérdidas de productividad. Asumió que los casos de PS no diagnosticados no sobreviven a la infancia mientras que los casos de VS no diagnosticados se correspondían con formas más leves y tenían una esperanza de vida similar a la población general. También asumieron que todos los casos detectados de PS serían diagnosticados en periodo neonatal (detectados por clínica o por cribado), y para los casos VS no detectados por cribado se supuso una presentación escalonada con la edad, que la especificidad del cribado (PS+VS) era del 99.77 % y la sensibilidad del 97.44 % y 77.27 % para las formas PS y VS respectivamente. Los resultados de este informe indicaron que el programa de cribado de la HSC sería más efectivo que la detección clínica y más costoso. El incremento en los costes medios por neonato al implantar el cribado sería de 1.71 € y el incremento en la esperanza de vida media de la población de 0.00022 años, lo que resultaría en un ICER de 7 899 €/AVAC. Al incorporar los costes asociados a la pérdida de productividad, la opción de cribar se convertía en la alternativa dominante. En base a estos

resultados sus autores concluyen que la implantación del cribado neonatal de la HSC clásica en España sería coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30 000 €/AVG, asumiendo una sensibilidad clínica de las formas PS en ausencia de cribado del 85 %, e incurriendo en un gasto adicional para el SNS en torno a 7 900 € por cada año de vida ganado. Bajo este supuesto, el análisis de sensibilidad probabilístico (simulación Monte Carlo) señaló que la probabilidad de no errar con la decisión de financiarlo se situaba en torno al 88 %. Finalmente, sus autores indicaron que dada la incertidumbre asociada a la estimación de algunos de los parámetros clave para el modelo como la sensibilidad de la detección clínica de las formas PS (casos que nunca serían diagnosticados en ausencia de cribado), dichos resultados debían ser interpretados con cautela (2).

El segundo estudio realizado por Fox et al (11) consideró el cribado de la HSC clásica mediante la determinación de 17-OHP con AutoDELFIA como prueba de primer nivel y el análisis del perfil de esteroides con MS/MS como segundo nivel. Comparó el coste de los casos de HSC detectados en una cohorte de RN cribados (2008 – 2018, 331 671 RN cribados, n=17 HSC) y no cribados (1998 – 2008, n=40 HSC), aplicó la perspectiva del pagador y solo consideró los costes directos derivados del cribado (test y tiempo del personal), transporte (ambulancia o avión), hospitalización y consultas a endocrinología. Dado que no documentaron ninguna muerte por HSC en ninguna de las cohortes, no consideraron un análisis de años de vida ganados y calculan el ICER como el coste por día de ingreso hospitalario evitado. Los resultados de este estudio mostraron que el coste global del programa de cribado por caso detectado sería de 73 690,51 CAD\$ (CAD\$ de 2018). El coste total (hospitalización, transporte y consultas) de los casos detectados por cribado fue de 107 288 CAD\$ (n=17) y el de los no cribados de 1 206 175 CAD\$ (n=40), lo que implicaba una diferencia -15 254 CAD\$ por caso y sugería un ahorro de costes en la cohorte cribada. El 29% de los RN cribados necesitaron ser hospitalizados comparado con el 85% de la cohorte no cribada, la estancia media hospitalaria (días) fue menor en la cohorte cribada ($4.8 \pm 25\%$; rango: 3.6-6.0) comparada con la no cribada ($11.1 \pm 25\%$; rango: 8.3-13.9) y el coste medio de hospitalización por caso detectado no cribado fue mayor (17 726 CAD\$ vs 33 770 CAD\$; ICER -16 044 CAD\$). El análisis de coste-efectividad reveló un ICER de 290 CAD\$ por día de ingreso hospitalario evitado para la cohorte cribada, e indican que éste aumentaría a 10 742 CAD\$ en el caso de utilizar solo la prueba de primer nivel (AutoDELFIA), dada la alta tasa de FP.

5.4. Aspectos sociales, calidad de vida y participación de pacientes y cuidadores

Para conocer cómo el cribado neonatal de la HSC puede repercutir en los aspectos sociales, calidad de vida de los pacientes y/o familiares o cuidadores, así como incorporar sus experiencias y perspectivas, en este apartado se presenta en primer lugar la evidencia cualitativa precedente de la búsqueda bibliográfica y a continuación, la información proporcionada directamente por los pacientes y cuidadores obtenida a través de la cumplimentación del formulario diseñado específicamente para este objetivo.

5.4.1. Búsqueda bibliográfica

Se localizaron cuatro estudios que aportaron información sobre calidad de vida, experiencias y percepciones de pacientes, familiares y cuidadores: dos revisiones sistemáticas (36, 37) que analizaron dimensiones de calidad de vida y salud reproductiva (fertilidad, función sexual y genitourinaria) (36, 37); una revisión integrativa (39) que exploró el manejo y atención de la enfermedad, los problemas de salud asociados y las consecuencias en el desarrollo y crecimiento de los niños con HSC y la respuesta familiar; y un estudio descriptivo centrado en el impacto de la HSC en la función cognitiva y social (89). Todos se recuperaron a través de la búsqueda bibliográfica y mostraron resultados concordantes.

La revisión sistemática realizada por Daae et al (36), se centró en analizar los cambios psicológicos en hombres con HSC. Incluyeron 763 pacientes procedentes de 11 estudios, de un amplio rango de edades (0.5 - 80 años) y en su mayoría con HSC clásica (94 % HSC). Todos los estudios presentaron un diseño cuantitativo con grupo de comparación (controles sanos, hermanos, cohortes de referencia procedentes de encuestas de salud, registros o estimaciones poblacionales). Utilizaron diferentes instrumentos, escalas y/o encuestas validadas (SF-36, HADS, IIEF-5, CBCL, MPQ, GBB-24, BSFI, PGWB, CHQ-PF50, PedsQoL 4.0, KSADS-PL) que fueron cumplimentadas por el propio paciente y/o por *proxys* (familiar/cuidador). Identificaron 3 dominios principales: salud psicológica y psiquiátrica (7 estudios, 215 pac), calidad de vida (6 estudios, 410 pac) y autopercepción de la salud reproductiva: fertilidad y función sexual (3 estudios, 115 pac). Comparado con los controles, en términos globales de salud psicológica y presencia de enfermedades psiquiátricas, encontraron que los pacientes con HSC presentaban mayores comportamientos negativos y problemas emocionales, mayores tasas de ansiedad, depresión, trastornos conductuales disruptivos, déficits de atención e hiperactividad, abuso de alcohol y drogas

en edad adulta y conducta suicida. Encontraron menores niveles de suicidio y enfermedad psiquiátrica en los niños que nacieron tras la introducción del cribado neonatal. En términos de calidad de vida, todos los estudios excepto uno mostraron menores puntuaciones de calidad de vida en los niños con HSC comparado con la población de referencia, y el análisis de la autopercepción de la salud reproductiva (fertilidad y función sexual), reveló ciertas discapacidades en la erección y eyaculación, y preocupación sobre la fertilidad, obesidad, baja estatura e insatisfacción con la vida sexual en un elevado número de pacientes.

Almasri et al (37) se centraron en la calidad de vida, función genitourinaria, sexualidad y fertilidad de las niñas con HSC tras cirugía genital reconstructiva. Incluyeron 29 estudios observacionales, con un total de 1 178 pacientes con HSC mayoritariamente clásica que fueron intervenidas en la infancia (2.7 ± 4.7 años de edad). Tras un seguimiento medio de 10.3 años indican que las niñas sometidas a cirugía mostraron una puntuación de 25.13 en la escala FSFI (*Female Sexual Function Index*, rango 2 - 36) que sugiere la presencia de ciertas dificultades residuales. Muchas continuaban quejándose de un deterioro en la sensibilidad del clítoris, de dificultades en la penetración vaginal y en la reducción de la frecuencia de relaciones sexuales. Aunque el 88.5 % eran sexualmente activas, solo el 48 % indicó que tenía relaciones sexuales confortables y placenteras, y más del 75 % estaban satisfechas con los resultados de la cirugía. La estenosis vaginal mostró una frecuencia del 27 %, y otras complicaciones como fístulas, incontinencia urinaria o infecciones del tracto urinario fueron menos frecuentes (2 - 4%).

En la revisión de Fleming et al (39) exploraron los cuidados, experiencias y resultados en salud en menores de 18 años con HSC clásica. Incluyeron 39 estudios de metodología cuantitativa (n=34), cualitativa (n=1) y mixta (n=4), siendo el 33 % de procedencia europea. Identificaron 4 áreas principales: problemas de salud y del desarrollo asociados a un diagnóstico de HSC (n=10 estudios, 456 pac), consecuencias físicas y psicosociales para el niño como resultado de la exposición prenatal al exceso de andrógenos (18 estudios, 962 pac y 419 familiares), la experiencia de vivir con la HSC para los pacientes y sus familiares (7 estudios, 83 pac y 291 familiares), enfermedad aguda, cuidados y prevención de crisis salina (4 estudios, 35 pac). Los estudios que analizaron los aspectos de la HSC que pueden tener un impacto negativo en la salud, identificaron problemas de crecimiento (altura y peso), mayor prevalencia de obesidad y síndrome metabólico, mayor riesgo vascular y problemas de conducta (agresividad, ansiedad, depresión o déficit de atención), en la misma dirección que los resultados reportados por Daae et al (36). El análisis del impacto de la exposición a un exceso de andrógenos sobre las características físicas de los genitales y sobre el estado

psicosocial de los niños con HSC reveló preocupación especialmente en las niñas, sobre el retraso diagnóstico, sobre los errores en la asignación de género y los problemas en el desarrollo de la identidad de género, la cirugía reconstructiva y sus complicaciones, la baja estatura y pubertad precoz, y entre los familiares la presión y estrés emocional de afrontar el cambio de sexo. La experiencia de vivir con la HSC desde la perspectiva de los padres o cuidadores, identificó múltiples desafíos y preocupaciones relacionados con el escaso conocimiento de la enfermedad, del uso de la medicación y elección de tratamiento, de la ambigüedad genital, así como la necesidad de aumentar su preparación en las crisis adrenales y la falta de apoyo social, y desde la perspectiva de los niños afectados la frecuencia con la que faltan a la escuela y enferman, la dificultad para hacer amigos, el aislamiento y la reducción de su calidad de vida.

El estudio de Rekha et al (89) mostró resultados concordantes con la revisión de Daae et al (36). Incluyó 55 niños de 2 a 12 años de edad con HSC confirmada y a tratamiento. Realizaron una evaluación psicológica sobre el nivel de adaptación social utilizando la escala *Vineland*, la agresividad mediante un checklist de comportamiento (CBCL) y el coeficiente intelectual (CI) utilizando diferentes escalas en función de la edad: *Gessel* (entre 2 - 3 años de edad), el test *Binet-Kamat* (entre 3 - 6 años) y la escala de inteligencia *Malin* (de 6 - 15 años). Indican que el 40 % tenía un comportamiento social adaptativo moderadamente bajo (22/55) y el 7 % bajo (4/55), y que cerca del 35 % (9/26) recibía dosis de esteroides superiores a las recomendadas. El 4% tenía un CI bajo (50 -70) y también recibía una dosis de esteroides elevada (>20 mg/m²). Comparado con la población general, informan de una mayor proporción de pacientes con agresividad y con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), e indican que tanto la agresividad, como el TDAH y el CI no se relacionaba con el tipo de HSC (PS, VS). Los principales hallazgos y conclusiones de estos estudios se resumen en la siguiente tabla 19:

Tabla 19. Principales hallazgos y conclusiones de los estudios sobre calidad de vida y experiencias de pacientes y familiares

Estudio	Hallazgos y resultados	Conclusiones
Daae 2018 (36)	<ol style="list-style-type: none"> Salud psicológica y psiquiátrica: ↑ ansiedad y depresión, emocionalidad negativa, enfermedades psicológicas, déficit de atención e hiperactividad, conductas disruptivas; abuso alcohol, drogas y conducta suicida en edad adulta. Calidad de vida: ↓ Impacto fertilidad y salud sexual: disfunción eréctil, insatisfacción vida sexual, ↓ actividad sexual. 	<p>La HSC parece tener un impacto negativo en la salud psicológica, calidad de vida y satisfacción con la salud reproductiva y función sexual, pero dada la escasa cantidad y calidad de la evidencia recomiendan mayor investigación, incluyendo metodologías cualitativas.</p>
Almasri 2018 (37)	<ol style="list-style-type: none"> Identidad sexual: femenina (63/71), masculina (50), mixta (15/115). Orientación sexual: homosexual (16 %), heterosexual (16/21), bisexual (3/21). Función Sexual: FSFI 25.13 (IC95 %, 20.31 – 29.94); 88 % sexualmente activas (92/104); disconfort (49/102); dolor (18/98). Fertilidad: alcanzó la menarquia (22/64), menstruaciones regulares (17/22); menstruación irregular (5/22). Complicaciones: estenosis vagina (27 %), infección tracto urinario (6 %), incontinencia urinaria (4 %), fistulas (2 %) Otros: 79.4 % satisfechas con los resultados de la cirugía, 33 % apoyo psicológico (5/15), ↓ sensibilidad clitoris, dificultad penetración vaginal, ↓ frecuencia relaciones sexuales. 	<p>Los resultados a largo plazo de las niñas con HSC sometidas a cirugía urogenital reconstructiva muestran variabilidad en los resultados de función sexual. Muchas son sexualmente activas y están satisfechas con los resultados obtenidos tras la cirugía, sin embargo, algunas presentan discapacidades en la satisfacción y experiencia durante las relaciones sexuales.</p>
Fleming 2017 (39)	<ol style="list-style-type: none"> Problemas de salud y desarrollo: problemas de crecimiento, ↑ obesidad, riesgo vascular, ansiedad, depresión, problemas conducta, agresividad, déficit atención. Consecuencias físicas y psicosociales: preocupación retraso diagnóstico, reasignación género y problemas de identidad de género, cirugía, corta estatura, pubertad precoz, presión familiar de afrontar cambio sexo. Experiencia de vivir con la HSC en pacientes y familiares: en los niños absentismo escolar, ↑ frecuencia de enfermar, aislamiento, ↓ calidad de vida; en los padres desconocimiento de la enfermedad y de su manejo, de las opciones de tratamiento, ↑ depresión, falta de apoyo social. Enfermedad aguda, cuidados y prevención de crisis salina. 	<p>Las familias con niños afectados se enfrentan a complejos problemas relacionados con el crecimiento, el miedo a las crisis adrenales, las consecuencias de la ambigüedad genital de las niñas y los errores en la asignación de género que conlleva a la necesidad de múltiples cirugías. Identificar las carencias en la educación de los padres, especialmente durante las crisis adrenales y sobre la decisión de cirugía reconstructiva, es necesario para mejorar los resultados en salud tanto para los pacientes como para sus familiares.</p>

Estudio	Hallazgos y resultados	Conclusiones
Rekha 2017 (89)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comportamiento social adaptativo: 53 % adecuado, 40% moderado-bajo, 7 % bajo. 2. CI: 43 % normal, 53 % límite normal, 4 % bajo. 3. Agresividad: 20 % (mayor que la población general). 4. TDAH: 15 % 	<p>Cerca de la mitad de los pacientes con HSC tienen un CI límite y una baja adaptabilidad social. Importancia de realizar una evaluación psicológica y cognitiva al menos una vez al año y modificar la dosis de esteroides de forma regular en base a los hallazgos clínicos, bioquímicos y psicológicos.</p>
<p>Fuente: elaboración propia. Abreviaturas: ↑: aumento, ↓: reducción, CI: coeficiente intelectual, IMC: Índice de Masa Corporal, TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; FSFI: Índice de función sexual femenina.</p>		

5.4.2. Encuesta dirigida a pacientes, familiares / cuidadores o representantes de pacientes

Se realizó la difusión de un formulario específicamente diseñado para este proyecto (anexo 3) entre diferentes asociaciones de pacientes y sociedades científicas (AEHSC, FEDER y AEP) que resultó en la participación un representante de pacientes y de 4 familiares/cuidadores. Las fuentes de información indicadas por los participantes fueron sus propias experiencias personales como cuidadores y las experiencias de otros miembros de la asociación; aunque algunos también consultaron otras fuentes de información como el Grupo de Trabajo sobre HSC de SEEP (Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica), asociaciones internacionales como la Fundación CARES, bases de datos como *Pubmed*, redes sociales e internet. Todos residían en CC.AA. donde el cribado neonatal de la HSC no está implementado, por lo que ninguno tuvo acceso a la prueba de cribado siendo diagnosticados clínicamente tras desarrollar una crisis adrenal.

El análisis de los formularios reveló la siguiente información relativa a los aspectos de la enfermedad y expectativas con la prueba de cribado, desde la perspectiva de los pacientes y la de sus familiares/cuidadores:

1. El impacto de la enfermedad:
 - En la vida de los pacientes afecta a todas las etapas del desarrollo, desde la niñez hasta la edad adulta. Para reducir el riesgo de contagios e infecciones, aconsejan que no asistan a la guardería, excursiones o campamentos lo que limita sus relaciones sociales y su desarrollo en un ambiente normal. Sufren estados de agotamiento y fatiga que limitan sus actividades de la vida diaria. Son dependientes de la medicación y deben hacerse responsables de esta necesidad. Al llegar a la adolescencia suele haber casos de abandono o descuido del tratamiento porque no

quieren sentirse diferentes y sometidos a la “tiranía” de los horarios. En las niñas con genitales ambiguos, produce importantes secuelas emocionales, consecuencia de los controles invasivos (exploraciones, dilataciones) e intervenciones quirúrgicas y miedo a mostrarse desnudas; en la madurez tienen problemas con las relaciones sexuales (dolor, insatisfacción) y problemas de fertilidad. Como consecuencia del tratamiento continuo con corticoides aparecen secuelas físicas que reducen su autoestima (obesidad mórbida, hirsutismo o baja estatura).

- En los familiares y cuidadores produce un gran impacto psicológico. Inicialmente, viven con gran incertidumbre, ansiedad y desorientación el deterioro de su hijo, aparentemente sano al nacer, hasta alcanzar el diagnóstico (20 - 50 días). Altera por completo su vida diaria ya que deben valorar constantemente el estado de salud general, estar siempre alerta y saber detectar síntomas que puedan producir una crisis, organizar los cuidados y controlar las dosis y tiempos de la medicación. Todo ello les genera dificultades psicológicas, laborales y económicas. Informan sobre la dificultad de tomar decisiones sobre el tratamiento, debido al escaso asesoramiento e información, además del conflicto de enfrentarse a la asignación de sexo en las niñas que nacen con genitales ambiguos y han sido registradas como varones.

2. Expectativas sobre la prueba de cribado:

- Alcanzar el diagnóstico antes de sufrir una crisis suprarrenal, iniciar de inmediato el tratamiento y evitar los ingresos urgentes consecuencias de las crisis suprarrenales, las complicaciones y muertes, así como los errores de asignación de género.
- Mejorar la toma de decisiones: al conocer el problema de antemano, consideran que podrían tomar decisiones informadas, más acertadas y con tranquilidad.
- Evitar daños psicológicos y económicos derivados de la incertidumbre, angustia, sufrimiento y estrés del proceso diagnóstico (visitas a urgencias, pruebas médicas, ingresos hospitalarios, etc.).

En términos generales, los familiares y representantes de pacientes encuestados consideran que el cribado neonatal de la HSC, mejoraría el bienestar del niño y reduciría el impacto psicológico y emocional familiar. Los principales hallazgos clasificados en temas y/o subtemas se resumen en la tabla 20:

Tabla 20. Principales hallazgos de la participación de pacientes

Aspecto	Pacientes	Familiares, cuidadores
Impacto Enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> - Afecta a todas las etapas de la vida (neonato, niño, adolescencia y edad adulta). - Impacto en la calidad de vida: limita las actividades de la vida diaria (estados de agotamiento y fatiga, absentismo escolar y laboral); limita las relaciones sociales (guardería, escuela, relaciones personales). - Impacto psicológico: secuelas emocionales, necesidad de ayuda psicológica, baja autoestima consecuencia de las secuelas físicas (baja estura, hirsutismo, obesidad mórbida) - Discapacidad intelectual, problemas en las relaciones sexuales y en la fertilidad. 	<ul style="list-style-type: none"> - Impacto psicológico: ansiedad, estrés, angustia, desorientación por la poca información. - Impacto en la vida diaria: organización de los cuidados, control de la medicación, vigilancia permanente, ausencias laborales. - Impacto Económico (absentismo y/o pérdida del trabajo, desplazamientos a otras CC.AA. con centros especializados, costear la medicación) - Escaso asesoramiento e información, desorientación en la toma de decisiones. - Conflicto de enfrentarse a un error en la asignación de sexo.
Expectativas cribado	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar el diagnóstico antes de poner en riesgo la vida de los niños. - Evitar crisis suprarrenales, complicaciones y muertes asociadas. - Evitar errores de asignación de género. - Mejora la toma de decisiones (más informada y tranquila) - Reducir daños psicológicos y económicos en pacientes y familiares. 	
Aspectos clave	<ol style="list-style-type: none"> 1. Las principales preocupaciones y miedos son la vulnerabilidad a desarrollar crisis adrenales y el impacto de la ambigüedad genital en las niñas. 2. Sin cribado, el diagnóstico es tardío tras ingreso hospitalario en estado grave. El cribado mejoraría el bienestar del niño y reduciría el impacto emocional y psicológico familiar. 3. Necesidad de mejorar la formación de los profesionales y la comunicación e información a las familias. 4. La ambigüedad sexual y los errores en la asignación de sexo suponen un gran impacto en pacientes y familiares. 5. Necesidad de que existan equipos multidisciplinares implicados en el tratamiento, siendo imprescindible la presencia de psicólogos. 	

Fuente: elaboración propia.

5.5. Consideraciones legales y éticas

No se ha encontrado ninguna consideración jurídica o ética relevante nueva que suponga una barrera para la implementación del cribado neonatal de la HSC. Desde el punto de vista ético y legal, para el desarrollo del PCN de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS se destacan dos aspectos relevantes (90):

1. Información sobre el programa: el programa debe ofrecer a la familia del RN la información necesaria para que pueda tomar la decisión que considere oportuna sobre su participación tanto en relación a la realización de la prueba de cribado como en otros aspectos del mismo. Dicha información se debe facilitar a las familias de manera rutinaria dentro del programa de seguimiento del embarazo y en el lugar de nacimiento (hospital o domicilio) tras el mismo. La información que se ofrece en la invitación a participar, debe ser accesible a toda la población y comprensible. Debe adecuarse a las características del programa e incluir aspectos sobre las enfermedades, las pruebas de cribado, la naturaleza voluntaria de la participación, la posibilidad de hallazgos incidentales, el derecho a ser informado y el derecho a no saber, el derecho a recibir asesoramiento genético, el acceso y custodia de los datos y el destino de las muestras una vez finalizadas las pruebas de cribado.
2. Consentimiento: para la participación en el programa es necesario solicitar el consentimiento informado expreso y específico de los padres o tutores del RN, que normalmente se expresa por escrito (el consentimiento verbal en el contexto de los PCN es excepcional). Además, se debe informar de la posibilidad de que se pueda obtener información sobre el estado de portador del RN a través del programa de cribado y establecer un protocolo para la comunicación del resultado de portador sano y acompañar la información con el consejo genético. La aceptación o rechazo a conocer la situación de portador también debe quedar reflejada en el consentimiento informado.

Como se comentó anteriormente, el cribado en sí mismo no plantea problemas legales o éticos, sin embargo, algunos aspectos relacionados con el tratamiento (cirugía reparadora genital) plantean cierta controversia, sobre los que se deberían tener en cuenta ciertos aspectos éticos (principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía del paciente (consentimiento), mejor interés para el menor), psicosociales (facilitar el desarrollo psicosocial y sexual) y médicos (evitar las complicaciones derivadas de la virilización).

Se considera que el límite de tiempo para plantear la cirugía es la edad de la menarquía, recomendando su realización en algunos casos, antes de los 2 años de edad. Dado el carácter irreversible de la cirugía, algunas sociedades plantean su retraso para incluir al paciente en la toma de decisiones, mientras que otros consideran que deben ser los padres los que tomen esta decisión. A diferencia de otros trastornos del desarrollo y diferenciación sexual (DSD), el objetivo del tratamiento se centra en conservar la funcionalidad de la anatomía y la fertilidad, y en la actualidad no hay suficiente evidencia

sobre el impacto personal, parental y social de realizar una cirugía precoz vs su retraso.

Existen iniciativas para desarrollar marcos éticos y jurídicos para la atención de la salud. La Organización de las Naciones Unidas (2013), el Consejo de Europa (2015) o la *Human Right Watch* (2017) han realizado llamamientos para retrasar la genitoplastia en menores de edad (91, 92). A nivel nacional, algunas CC.AA. han regulado algunos aspectos de la cirugía genital en los RN, entre las que se encuentran la Comunidad de Madrid e Illes Balears (2016), Navarra y Andalucía (2017), Aragón y Comunidad Valenciana (2018). En ellas indican que *“el sistema sanitario público velará por la erradicación de las prácticas de modificación genital en bebés recién nacidos atendiendo únicamente a criterios quirúrgicos o de morfología genital y en un momento en el que se desconoce cuál es la identidad real de la persona intersexual recién nacida. Todo ello con la salvedad de los criterios médicos basados en la protección de la salud de la persona recién nacida y con la autorización legal”* (Anexo 4). En los respectivos preámbulos, la definición de sexo-género de una persona va más allá de la apreciación visual de sus órganos genitales externos en el momento del nacimiento, y como estableció el Tribunal Europeo de Derechos Humanos, no es un concepto puramente biológico, sino sobre todo psicosocial. El artículo 4.6 de la normativa de la Comunidad Valenciana (Ley 23/2018, de 29 de noviembre, de igualdad de las personas LGTBI) incluye en la definición de intersexualidad o diferencias de desarrollo sexual a la HSC (entre otras), y en su artículo 49.5 indica que las decisiones de tratamientos que tengan consecuencias irreversibles deben ser postpuestas hasta que la persona que debe ser tratada pueda decidir por sí misma. Esto incluye la cirugía genital y gonadectomías, a menos que exista riesgo para la salud de la persona con variación intersexual, como gónadas con riesgo de malignización o de infecciones, y se aplicará también en los tratamientos prenatales, como los que se realicen a mujeres embarazadas que anteriormente hayan tenido hijas con hiperplasia suprarrenal congénita.

6. Conclusiones finales

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo en el SNS			
	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Enfermedad	1. ¿Es la enfermedad a cribar un problema para la salud?	<p>La HSC es considerada un importante problema de salud. A nivel mundial, los programas de cribado estiman una incidencia de 1 caso por cada 15 459 nacimientos (6.46/100 000 RN), aunque con variaciones étnicas y geográficas importantes entre las que destacaron México, Arabia Saudí y Beijing. En Europa la tasa de detección fue similar a la mundial, con 6.37 casos por cada 100 000 RN y en España se estimó en 5.48 / 100 000 RN.</p> <p>La HSC clásica con pérdida salina (PS) representa el 75 % de los casos, es la forma más grave que se manifiesta con crisis de pérdida salina en periodo neonatal y si no se detecta y trata a tiempo puede producir la muerte en las primeras semanas de vida. Cursa con rechazo de alimentos, vómitos, letargia, diarrea y falta de ganancia ponderal. Sin tratamiento, evoluciona a un cuadro de deshidratación, acidosis metabólica, coma y/o muerte. En ausencia de cribado, la literatura informa de tasas de mortalidad neonatal que oscilan entre el 0% y el 4%. La HSC virilizante simple (VS) representan el 25 % de los casos de HSC clásica, pero no suele presentar crisis de pérdida salina. La HSC produce alteraciones físicas y del desarrollo que limitan las actividades de la vida diaria (especialmente en la infancia) y generan secuelas psicosociales que impactan de manera importante en la calidad de vida, de los pacientes y de sus familias. Con frecuencia produce algún tipo de enfermedad psiquiátrica como trastornos de hiperactividad por déficit de atención, ansiedad, depresión, agresividad, problemas de conducta y adaptación social o incluso secuelas cognitivas irreversibles como discapacidad intelectual. También se asocia con problemas del desarrollo de la identidad de género, debido a los errores en la asignación del sexo al nacer. Puede producir pubertad precoz, aceleración del crecimiento y maduración ósea que conduce a una baja estatura en la edad adulta, mayor riesgo vascular, obesidad, alteraciones de la salud sexual y función reproductiva, que afecta negativamente a su autoestima, entre otros. La nueva evidencia refuerza las conclusiones previas (1).</p>	√

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Enfermedad	<p>2. ¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?</p> <p>¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?</p>	<p>La HSC engloba un grupo de trastornos endocrinos de carácter hereditario que son consecuencia del déficit de alguna de las enzimas implicadas en la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol. Se caracterizan por producir insuficiencia suprarrenal y grados variables de manifestaciones hiper- o hipoandrogénicas que dependen del tipo y gravedad de la afectación. El déficit de 21-hidroxilasa (21-OH) es la forma más frecuente que representa el 90-95% de los casos.</p> <p>La variabilidad clínica del déficit de 21-OH se caracteriza por un espectro muy amplio de síntomas, cuya gravedad depende del compromiso funcional de la enzima (total o parcial). Se conocen dos fenotipos: las formas clásicas y las no clásicas o tardías. Las <u>formas clásicas</u>, que son el objeto de esta revisión, debutan en el periodo neonatal, representan las formas más graves y se dividen en dos tipos en función del grado de deficiencia de aldosterona en formas perdedoras de sal (PS) y virilizante simple (VS). Las <u>formas no clásicas</u> representan las formas moderadas-leves, con grados variables de exceso de andrógenos y a veces asintomática, se manifiestan durante la infancia tardía, adolescencia o edad adulta.</p> <p>La forma clásica con <u>pérdida salina (PS)</u> representa el 75% de los casos de HSC 21-OHD y la actividad enzimática es <1%. Existe déficit de cortisol y aldosterona que se manifiesta en ambos sexos con crisis de pérdida salina potencialmente letal. El síndrome de pérdida salina suele presentarse entre la 1ª y 4ª semana de vida. Cursa con rechazo de alimentos, vómitos, diarrea, letargia que sin tratamiento evoluciona a un cuadro de deshidratación, acidosis metabólica, hipoglucemia, coma y/o muerte. Por otra parte, la exposición del feto al exceso de andrógenos produce en los niños macrogenitosomía y en las niñas virilización de los genitales, siendo frecuente la presencia de hiperpigmentación en los genitales. La forma clásica <u>virilizante simple (VS)</u> representa el 15-25% de los casos y la actividad enzimática es del 10%. Existe déficit de cortisol y exceso de andrógenos desde la época fetal, pero la síntesis de aldosterona no está tan afectada, por lo que no suelen presentar crisis salinas. Las niñas se identifican precozmente al nacer cuando presentan alto grado de virilización de los genitales externos, mientras que los niños/as con ambigüedad genital más leve sufren un retraso diagnóstico hasta la infancia-adolescencia cuando se manifiestan los signos de hiperandrogenismo. En la etapa postnatal, el exceso de andrógenos produce pubarquia prematura, velocidad de crecimiento y maduración ósea acelerada que conduce a una baja estatura en la edad adulta. Durante la adolescencia, las niñas pueden cursar con hirsutismo, acné severo, anovulación e irregularidades menstruales que derivan en problemas de fertilidad, y en los varones, testículos pequeños, infertilidad y oligospermia.</p> <p>El diagnóstico clínico se realiza principalmente en base al examen físico (presencia de hermafroditismo, virilización genital), clínica presente (crisis adrenal) y hallazgos de laboratorio que muestran niveles elevados de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y de andrógenos adrenales. En la 21-OHD existe una buena correlación genotipo-fenotipo ya que la gravedad de los síntomas depende del grado de déficit enzimático que, a su vez, depende de la expresión del gen funcional en la glándula suprarrenal, aunque no siempre es posible establecer una correlación perfecta. Es decir, la discriminación entre fenotipos puede verse sobreestimada por la superposición en las presentaciones clínicas, por lo que la predicción del fenotipo se considera concluyente en el caso de los genotipos severos, y algo menos fiable en los leves-moderados. La nueva evidencia refuerza las conclusiones previas (1).</p>	√

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Enfermedad	<p>3. ¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado en la intervención?</p>	<p>La HSC presenta un periodo de latencia breve, que requiere un tiempo de respuesta muy rápido especialmente en las formas con pérdida salina que puede producir la muerte del neonato en las primeras semanas de vida, de forma que, para el que programa de cribado sea efectivo la detección de los casos debería producirse en la primera semana de vida (7 – 8 días) y el inicio del tratamiento en los primeros 10 - 12 días de vida. Sin embargo, los estudios mostraron gran heterogeneidad sobre la edad al diagnóstico e inicio del tratamiento, que osciló entre 6 y 30 días de vida, y en contexto español entre 5 y 19 en función de la necesidad de solicitar una segunda muestra de sangre (datos procedentes de 2 CC.AA.).</p> <p>En base a los datos disponibles, el 42% de los casos incluidos en esta revisión se detectaron por sospecha clínica antes de la obtención de los resultados de la prueba (presencia de signos de virilización, vómitos, diarrea, hiponatremia, anorexia, fiebre, etc.) y el 58% por cribado y en su mayoría asintomáticos. De forma global, se identificaron más formas graves de pérdida salina (44%) que virilizantes simples (10%), desconociéndose el método diagnóstico (datos procedentes del 53.3% de la población incluida).</p> <p>Entre los casos detectados por cribado se informa de un caso de PS (10) que debutó con un desajuste electrolítico antes de iniciar tratamiento a los 13 días de vida. Se trataba de una niña en la existía discrepancia entre el resultado de la prueba de cribado (normal) y la ambigüedad genital presente, razón por la que se le repitió la prueba. También se informó de 2 muertes por complicaciones asociadas a malformaciones, acidosis metabólica e hiponatremia y 127 fallecimientos antes de ser confirmados (0.008% procedente de dos estudios (15, 21)). En cuanto a la evolución de los pacientes, la información aportada por los estudios fue muy limitada, solo un estudio indicó un desarrollo normal en términos de estatura y ganancia de peso en todos los casos detectados (14).</p> <p>Los datos de las CC.AA. que actualmente están cribando la HSC reportaron que la edad de diagnóstico osciló entre los 5-23 días, con un rango de entre 3-8 si no se requería una segunda muestra y de 9-23 si era necesario solicitarla. Datos corroborados por un estudio retrospectivo español, informan de una edad media al diagnóstico de los RN cribados de 8.5 días (6 – 15 días de vida), donde el 38.9 % de los pacientes con formas PS se diagnosticó en la primera semana de vida y el 58.9% en la segunda.</p> <p>Para que el cribado sea efectivo en las formas más graves de la enfermedad (PS), los RN deberían ser diagnosticados alrededor la semana de vida, para iniciar tratamiento de la forma más precoz posible (idealmente el mismo día de su detección) y en este sentido el programa de cribado debería asegurar este punto crítico. Esto parece posible en el caso de que la primera muestra analizada por el laboratorio sea válida, como señalan los objetivos e indicadores de calidad del programa de cribado del SNS, en los que se debería conseguir que el 90-95% de los RN tengan una edad menor de 10 días en el momento de la obtención (comunicación) del resultado, pero que se retrasaría a los 20 días en el caso de requerir una segunda muestra por resultado dudoso en la primera. Además, es imprescindible contar con unidades clínicas de seguimiento multidisciplinarias y especializadas en esta enfermedad (pediatras, neonatólogos, cirujanos, técnicos de laboratorio y genetistas).</p> <p>La nueva evidencia localizada no aclara las incertidumbres presentes en el informe previo (1). De forma general y en base a los datos analizados, se indica que el 58% de los RN son asintomáticos al diagnóstico cuando este se realiza por cribado neonatal beneficiándose mayoritariamente los niños afectados por HSC PS en comparación con las niñas, y la edad al diagnóstico e inicio de tratamiento supera en ciertos casos el intervalo recomendado, existiendo escasa información sobre la evolución de los pacientes.</p>	≈

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Enfermedad	4. ¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?	En la actualidad no existen medidas de prevención primaria. Al tratarse de una enfermedad de herencia autosómica recesiva, una posible medida sería la identificación de portadores en áreas de alto riesgo o de portadores en las familias con pacientes afectados.	NA
Prueba de cribado	5. ¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?	<p>Si. El proceso de cribado consiste en la obtención y análisis de una muestra de sangre del talón del recién nacido. La prueba inicial se basa en la cuantificación del nivel de 17-OHP en muestra de sangre (biomarcador de la enfermedad). La obtención de la muestra es segura y sencilla, pero el proceso analítico es más complejo y requiere el consenso de un protocolo de cribado en el que se establezcan puntos de corte específicos para cada población ajustados por edad gestacional y/o peso al nacer y pruebas de segundo nivel, los criterios de rellamada o derivación urgente, entre otros. Dicho protocolo condicionará la sensibilidad y especificidad de la prueba.</p> <p>En el cribado de la HSC se ha observado una gran homogeneidad en el método analítico de elección utilizado en el primer nivel (FIA para DELFIA®) y gran variabilidad en los protocolos, en términos de elección de los puntos de corte, ponderados en muchos casos en función de la edad gestacional, peso al nacer o ambos, y en los criterios para realizar un reanálisis, rellamada o derivación urgente. Por otra parte, como prueba de segundo nivel existe consenso entre los estudios en la elección de la LC-MS/MS. La nueva evidencia refuerza las conclusiones previas (2).</p>	√
	6. ¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?	Con incertidumbres. La prueba de cribado consiste en la cuantificación del nivel de 17-OHP en muestra de sangre del talón del recién nacido obtenida en las primeras 24 – 72 horas de vida, siendo la técnica más utilizada el fluoroimmunoensayo en tiempo retardado (TRF-FIA) para DELFIA®. La producción elevada de este biomarcador es indicativa del déficit del enzima 21-OH, pero también es biomarcador principal de la HSC no clásica y secundario de la deficiencia 11β-hidroxilasa (11β-OHD), sin olvidar que otras deficiencias enzimáticas de la esteroidogénesis también cursan con niveles elevados de 17-OHP. Por otra parte, la prueba se asocia con un elevado número de FP que reduce de manera importante el VPP, especialmente en los RN prematuros y/o de bajo peso al nacer. Entre las causas de FP destacan además de la prematuridad al nacer y el retraso de la madurez adrenal, la reactividad cruzada con otros esteroides adrenales, la falta de anticuerpos específicos, la administración de espironolactona o la recogida de la muestra de sangre muy temprana, entre otros. Para mejorar el rendimiento de la prueba, los programas estratificaron los puntos de corte en función de la edad gestacional y/o peso al nacer, observando una gran heterogeneidad entre ellos, al igual que entre sus protocolos de cribado, en términos de rellamada, reanálisis o derivación a confirmación diagnóstica y por otra parte, se ha sustituido el anticuerpo por otro más específico (vigente en la actualidad).	≈

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
<p>Prueba de cribado</p>	<p>6. ¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?</p>	<p>Los programas que realizaron el cribado en una etapa obtuvieron el doble de FP que los que realizaron el cribado en dos etapas (0.208% vs 0.102%). La mayoría de los FP fueron sobre primera muestra (FP1) y en general, todos los estudios mostraron peores resultados en RN prematuros, estimando algunos estudios una tasa de FP en prematuros entre 2 y 10 veces superior a la de RN a término. El porcentaje de rellamadas fue 5.5 veces superior al de los programas de cribado en dos etapas (0.385% vs 0.07%), lo que supone un aumento importante de la carga de seguimiento clínico y necesidad de realizar nuevas pruebas, así como del estrés de las familias. La sensibilidad osciló entre el 94 y 100%, la especificidad fue del 100% y el VPP del 3%. En base a la elevada tasa de FP en los RN prematuros, Francia sugiere que no sería eficiente el cribado en prematuros (VPP muy bajo: 0.4%) y considera adecuado limitarlo a los recién nacidos con una edad gestacional por encima de las 32 semanas de vida. A nivel nacional, en base a los datos proporcionados por las CC.AA. el % FP detectados en cualquier etapa del programa fue del 0.904%, más de 4 veces superior al de los estudios internacionales, e igualmente el 94% sobre primera muestra (FP1), desconociéndose la proporción en prematuros y en a término. El % de rellamadas fue del 0.91% y el VPP inferior al 1%. La incorporación de la LC-MS/MS como prueba de segundo nivel, redujo de forma importante el % de rellamadas y de FP, aumentando el VPP del 3% al 5%. Al igual que en el cribado en una etapa, se obtuvieron resultados muy superiores en los RN a término comparado con los prematuros. Para el conjunto de programas evaluados que aportaron información al respecto e incluyeron más de 13 000 000 de RN cribados, se registraron 26 FN procedentes en su mayoría de programas de cribado en una etapa. El 65% se asociaron a formas VS y el 27% a formas PS. La mayor obtención de FN en pacientes VS, sugiere que la prueba tiene mejor capacidad para detectar formas PS. En la misma línea Held et al (86) indicaron que comparado con la HSC PS, las formas VS y no clásicas eran menos probables de ser detectadas en el primer cribado con DELFIA®, resaltando la importancia de realizar una segunda prueba (rellamada) de forma rutinaria para mejorar la identificación de las formas VS y no clásicas.</p> <p>La nueva evidencia localizada indica que, para los programas de cribado en una etapa, el rendimiento de la prueba es limitado, pero éste mejora al ajustar los umbrales de positividad en función de la EG y PN y utilizar la LC-MS/MS como prueba de segundo nivel y parece mostrar mejor capacidad para detectar las formas de HSC con PS. El protocolo de cribado en dos etapas (FIA+LC/MS-MS) mejora los resultados de los FP (de reduce de 0.208% a 0.102%) y del VPP (aumenta 2.94% a 5.22%) en relación al cribado en una sola etapa empleando solo FIA. Los datos de sensibilidad de la prueba parecen mejorar con respecto a la evidencia del informe previo con una Sen y Esp del 96,32% y 99,71% respectivamente, en programas con una sola etapa de cribado. Sin embargo, y dado que los resultados proceden de estudios de moderada calidad metodológica y en ocasiones de programas piloto que realizan modificaciones en sus protocolos y algoritmos de cribado a lo largo del desarrollo del mismo, deben ser interpretados con precaución.</p>	<p>≈</p>

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Prueba de cribado	7. ¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?	Si. Uno de los factores que determina la efectividad de un programa de cribado es la tasa de participación que indica el grado de aceptabilidad por parte de la población, estableciéndose como objetivo de calidad garantizar la máxima participación en el programa (4). Asumiendo una cobertura del 100 %, la aceptación del programa de cribado neonatal en las CC.AA. que actualmente incluyen la HSC fue óptima, con tasas de participación en 2016 y 2017 que superaron el 99%. Además, el hecho de que la toma de muestra sea sencilla y segura y se recoja de forma rutinaria para el cribado de otras patologías congénitas, facilita dicha participación. Además, la información extraída del formulario específico de recogida de datos para la participación de pacientes indicó un alto grado de aceptabilidad. La nueva evidencia localizada refuerza las conclusiones previas (1).	√
	8. ¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?	La prueba de cribado de la HSC no se basa en el cribado de mutaciones sino en la determinación de metabolitos biomarcadores.	NA
Diagnóstico de confirmación y tratamiento	9. ¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico de los resultados positivos a la prueba de cribado y el tratamiento de las personas con diagnóstico definitivo?	<p>Si. El diagnóstico se basa en la sintomatología presente y en las pruebas de laboratorio, que incluye examen físico, investigación de los genitales internos y glándulas suprarrenales, cariotipo y cuantificación del nivel de 17-OHP plasmática o sérica. Los RN con sospecha de HSC por presentar genitales ambiguos o un resultado anormal de la prueba de cribado, son derivados a la unidad de diagnóstico y confirmación para una evaluación exhaustiva. Además, es necesario realizar un diagnóstico diferencial, para excluir otras deficiencias enzimáticas que también cursan con elevaciones de 17-OHP, por lo que se recomienda medir otros analitos como el cortisol, la deoxicorticosterona, el 11,21-deoxicortisol y la 17-hidroxipregnenolona.</p> <p>El diagnóstico prenatal es posible, a través del estudio genético de mutaciones en <i>CYP21A2</i>, mediante amniocentesis o en vellosidad coriónica y solo está indicado en embarazos de riesgo de padecer enfermedad grave.</p> <p>La HSC es una enfermedad crónica que requiere tratamiento a largo plazo (de por vida) que se basa en la terapia sustitutiva con glucocorticoides (GC) y/o mineralocorticoides (MC). El objetivo del tratamiento se centra en prevenir las complicaciones letales en las primeras semanas de vida y la morbilidad asociada en todas las etapas de la vida, para alcanzar un crecimiento y desarrollo normales. La terapia sustitutiva con glucocorticoides (GC) y/o mineralocorticoides (MC) se centra en reemplazar las hormonas deficitarias (GC y MC) para evitar las crisis salinas, suprimir la síntesis de andrógenos para evitar la virilización y controlar el hiperandrogenismo y en general, evitar la morbilidad asociada en la infancia y edad adulta. Además, existen otras opciones terapéuticas entre las que se incluyen la cirugía genital reconstructiva y el tratamiento prenatal, y nuevas terapias en fase de investigación como el remplazo del cortisol circadiano, la terapia génica o el trasplante suprarrenal con células adrenocorticales, entre otros. La nueva evidencia localizada refuerza las conclusiones previas (1).</p>	√

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
<p>Diagnóstico de confirmación y tratamiento</p>	<p>10. ¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a beneficio en supervivencia (mortalidad prematura) y/o calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?</p>	<p>Los principales factores implicados en el pronóstico de la HSC clásica están relacionados con las características propias de la enfermedad y las consecuencias asociadas al tratamiento crónico con GC. Generalmente se necesitan dosis supra fisiológicas de GC para suprimir el exceso de andrógenos, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos durante el crecimiento y edad adulta que pueden afectar al desarrollo, función cognitiva y reproductiva o sistema cardiovascular entre otros. En términos de pronóstico, la literatura indica que con tratamiento adecuado los pacientes pueden tener una esperanza de vida similar a la población general, y que la terapia de reemplazo hormonal administrada de forma precoz, ayuda a prevenir la pérdida de sal y la morbilidad relacionada antes de la aparición de los síntomas.</p> <p>En ausencia de cribado, los niños con PS tienen mayor riesgo de desarrollar una crisis suprarrenal por sufrir un retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento. En estos pacientes, la presencia de signos clínicos de sospecha es muy poco frecuente y su diagnóstico se suele realizar cuando debutan con una crisis salina, presentan signos de pigmentación del escroto o en base a su historia familiar. En las <u>niñas</u> es más frecuente la presencia de una marcada ambigüedad genital al nacer (Prader III-IV) que facilita el diagnóstico clínico, sin embargo, aquellas que presenten alteraciones leves-moderadas podrían pasar desapercibidas o ser objeto de una asignación incorrecta de sexo.</p> <p>En las primeras semanas de vida, la morbi-mortalidad en los RN varones consecuencia de una crisis salina podría evitarse con el inicio precoz del tratamiento en la fase presintomática que sería factible mediante el cribado neonatal, y en el caso de las niñas evitaría errores en la asignación de género. En base a la evidencia analizada y según el método de detección, el 58% de los casos de HSC se detectaron por cribado y el 42% clínicamente, y en función del sexo, el 85% de los niños fueron detectados por cribado y el 72% de las niñas por la clínica. Es decir, en ausencia de cribado e historia familiar, la gran mayoría de los niños (85%) y un porcentaje no despreciable de niñas (28%) no serían diagnosticados precozmente, estando en riesgo de desarrollar una crisis salina (niños) o errores en la asignación de género (niñas).</p> <p>Sin tratamiento adecuado, aumenta el riesgo de desarrollar crisis adrenales y no se detiene el hiperandrogenismo. En las niñas produce una progresiva virilización que ejerce un gran impacto psicológico, psicossocial y de calidad vida y en los niños aumenta el riesgo de desarrollar tumores testiculares por restos adrenales (TART). En ambos sexos, aumentan los factores de riesgo cardiovasculares como obesidad, resistencia a la insulina o hipertensión, edema, osteoporosis, osteopenia o problemas de fertilidad, entre otros. La nueva evidencia mejora el grado de cumplimiento de este criterio de cribado con respecto al informe anterior (2).</p>	<p>√</p>

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Diagnóstico de confirmación y tratamiento	11. ¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a ese problema de salud?	<p>De forma general, todos los casos identificados se derivan de inmediato a las unidades de seguimiento y tratamiento, independientemente de que presenten clínica o no, para iniciar tratamiento de inmediato y seguimiento a largo plazo. Se recomienda que el manejo del paciente lo realice un equipo multidisciplinar especializado, remarcando las guías de práctica clínica la importancia de que el proceso de toma de decisiones sea compartido, asesorando e informando adecuadamente sobre los beneficios y riesgos de cada alternativa, especialmente en la cirugía genital en las niñas, de la posibilidad de retrasar la cirugía (en grados leves de virilización) o de realizarla de forma temprana (grados altos de virilización).</p> <p>Nuestro SNS garantiza el acceso a las pruebas diagnósticas y al tratamiento de todos los RN afectados por cualquier enfermedad congénita, así como su manejo en todos los sistemas asistenciales, incluyendo la posibilidad de derivar a otras CC.AA. a los pacientes afectados para que sean valorados y/o tratados por equipos especializados. Si bien, la atención sanitaria es homogénea en todo el territorio nacional, el proceso diagnóstico es más heterogéneo, especialmente en los RN que no presentan signos o síntomas característicos de la enfermedad y que residen en CC.AA. donde no se realiza el cribado de la HSC. Estos pacientes suelen ser objeto de ingresos hospitalarios y sometidos a diversas pruebas hasta alcanzar el diagnóstico, siendo en general su proceso diagnóstico mucho más largo. La nueva evidencia localizada refuerza las conclusiones previas (1).</p>	√
Programa de cribado	12. ¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción del riesgo de mortalidad y morbilidad?	<p>En términos de <u>mortalidad</u>, la evidencia disponible fue limitada y mostró resultados discordantes. El Comité Nacional de Cribado de Reino Unido y Alemania, consideran que es poco probable que el cribado reduzca la mortalidad por HSC, mientras que Francia, aunque observa una reducción de la mortalidad asociada a la HSC antes de la implementación del cribado debida a la mejora de la atención pediátrica, también indican que la introducción del cribado contribuyó a su reducción. En términos de mortalidad, la nueva evidencia localizada no aclara las incertidumbres existentes en el informe previo de evaluación y no demuestra un claro beneficio a favor del cribado, sin embargo, en términos de <u>morbilidad</u> parece mostrar resultados favorables.</p> <p>La proporción de pacientes potencialmente beneficiados por el cribado fue del 58%, observando diferencias importantes en función del sexo. Esto implicaría que en ausencia de cribado cerca de la mitad de los casos podrían no ser diagnosticados o sufrir un retraso diagnóstico, afectando especialmente a los RN varones. El cribado parece mejorar el diagnóstico precoz de los RN varones que tienen mayor probabilidad de sufrir un retraso diagnóstico y desarrollar una crisis salina potencialmente letal y evitable, con lo que evitaría el síndrome de pérdida de sal y reduciría la morbilidad y las secuelas irreversibles. En el caso de las niñas, evitaría errores en la asignación de género o reduciría el tiempo para corregir una asignación incorrecta, con lo que reduciría las secuelas físicas y psicológicas derivadas. Y en último término, con el cribado también parece que se reduciría el tiempo de hospitalización y estancia en la UCI.</p> <p>En relación con la mortalidad, la nueva evidencia localizada no aclara las incertidumbres existentes en el informe previo de evaluación, que no demuestra un claro beneficio a favor del cribado, sin embargo, en términos de morbilidad parece mostrar resultados favorables respecto a la anterior evidencia.</p>	≈ (mortalidad) √ (morbilidad)

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Programa de cribado	13. ¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos, en términos de prevención de discapacidad o muerte prematura?	<p>El balance entre el beneficio y el daño de un programa de cribado es difícil de establecer. Por una parte, están los beneficios directos sobre los RN detectados y verdaderos positivos, en los que la detección presintomática pueda reducir la morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas, consiguiendo con ello mejorar su pronóstico vital. En el caso de la HSC, el principal beneficio del cribado se centra en la detección precoz de la forma clásica con <u>pérdida salina</u>, que con tratamiento inmediato puede prevenir la crisis suprarrenal y por tanto la mortalidad y morbilidad asociadas. Es potencialmente letal y su diagnóstico clínico en los RN varones es más complicado al no presentar signos de sospecha. En menor medida se beneficiarían las niñas que presentan alteraciones genitales leves (Prader I-II) que podrían pasar desapercibidas y en las que se evitaría la hiperandrogenización, así como las que presentan grados de virilización muy elevados (Prader IV-V) y son objeto de una asignación incorrecta de género. En base a la evidencia analizada, se estima que el porcentaje de RN beneficiados por el cribado sería del 58%, y en especial los varones en los que la mejora en la detección precoz evitaría el riesgo de desarrollar una crisis salina y con ello la morbi-mortalidad asociada y secuelas irreversibles en la edad adulta.</p> <p>Por otra parte, los daños o riesgos derivados de un programa de cribado se concentran en los FP que reducen el rendimiento de la prueba, generan ansiedad y preocupación en los padres mientras no se obtienen los resultados definitivos; del sobrediagnóstico y sobretratamiento debidos a la identificación de genotipos leves asintomáticos o de elevaciones transitorias del nivel de 17-OHP; y de los hallazgos incidentales (hallazgos clínicos no relacionados con el objetivo del cribado, como las formas de HSC no clásicas, variantes o desconocidas que cursan con elevación de 17-OHP). Dada la alta <u>tasa de FP</u> de los programas de cribado en una etapa (0.208%), la posibilidad de producir daño afectaría a un número elevado de RN, en su mayoría prematuros. Sin embargo, ésta se reduce de manera importante al aplicar protocolos específicos y utilizar la LC-MS/MS como prueba de segundo nivel y umbrales de corte ajustados por EG y PN (0.102%). En términos de <u>sobrediagnóstico y sobretratamiento</u>, datos procedentes de un estudio piloto informa del posible sobretratamiento del 50% de los casos detectados tras un seguimiento de 3 años (28); y en términos de <u>hallazgos incidentales</u>, datos procedentes de 7 programas informaron de la notificación de 33 casos de HSC no clásica, 98 formas variantes (3β-HSD2 y 11β-OD) y 27 formas desconocidas o no clasificadas. En el contexto español, el porcentaje de FP detectados en cualquiera de las etapas del programa fue del 0.904%, en su mayoría sobre primera muestra (FP1) y en RN prematuros, y el porcentaje de solicitud de segunda muestra del 0.91%, por lo que superaría el objetivo de calidad establecido.</p> <p>El riesgo de preocupación y ansiedad de los padres derivados de los resultados anómalos (FP, hallazgos incidentales) y del dilatamiento del proceso diagnóstico, podría limitarse con apoyo psicológico y un proceso adecuado de información.</p> <p>La actualización de la evidencia, no resuelve las incertidumbres del informe previo en relación con este principio de cribado.</p>	≈

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Programa de cribado	14. ¿Cuál es la población diana definida?	<p>La población diana está bien definida e incluye a todos los recién nacidos hasta el mes de vida. Para garantizar el acceso a todos los neonatos y garantizar una cobertura total, el programa se debe ofertar a toda la población diana en cada comunidad y ciudad autónoma, tanto a los nacidos en centros sanitarios públicos y privados, como a aquellos nacidos en el domicilio (90).</p> <p>Es necesario indicar, que existe cierta controversia sobre la efectividad del cribado neonatal de la HSC en los RN <u>prematuros</u> dada su elevada tasa de FP. En 2015 las autoridades sanitarias francesas solicitaron a la <i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS) evaluar la posibilidad de limitar el cribado neonatal de la HSC clásica a los RN de más de 32 semanas de gestación (12). Los estudios indicaron que un cambio en el umbral de la 17-OHP ajustado a la EG, permitía mejorar la detección de los RN prematuros nacidos entre las semanas 32 y 37, sin embargo, para los RN <32 semanas no fue posible definir un umbral que permitiese alcanzar un VPP y Sens aceptable. Indica que el 99.9% de las pruebas positivas en esta población (RN <32 semanas) fueron FP. Considera que estos RN ya están hospitalizados y sometidos a una estrecha vigilancia durante su período de riesgo de prematuridad, que permite el diagnóstico y tratamiento precoz de los casos afectados con HSC. En base a lo anterior, el HAS consideró apropiado limitar el cribado a los RN de más de 32 semanas de gestación, siempre que no se utilizase una técnica que mejorase el rendimiento de la prueba en los prematuros de <32 semanas y siempre que se garantizase que el personal médico que atiende a éstos RN prematuros reciben información adecuada y se establezca un seguimiento de esta medida que garantice la ausencia de FN y las consecuencias, en términos de morbilidad o incluso mortalidad, por síndrome de PS en niños afectados.</p> <p>Para garantizar un proceso de cribado homogéneo y conforme a los requisitos de calidad definidos en España, es necesario unificar criterios y consensuar un protocolo de cribado común que refleje también las situaciones especiales como la prematuridad al nacer, la realización de transfusiones o la administración de nutrición parenteral.</p> <p>La nueva evidencia favorece el grado de cumplimiento de este criterio de cribado en relación con el informe anterior.</p>	√
	15. ¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?	<p>Sí. Existe una evaluación económica de alta calidad metodológica realizada por SESCO en 2013 en el marco de la RedETS (2) que concluye que la implantación del cribado de la HSC sería coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30 000 €/AVG, asumiendo una sensibilidad de las formas PS en ausencia de cribado del 85 %. Además, evidencia procedente de un estudio económico realizado en Canadá muestra resultados concordantes (11).</p> <p>La nueva evidencia en términos de coste-efectividad, favorece este criterio de cribado en relación con el informe anterior.</p>	√

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Programa de cribado	16. El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?	<p>Sí. El cribado neonatal de la HSC clásica se integraría dentro del PCN del SNS. La captación de la población se realizaría por invitación a toda la población diana, en la maternidad donde nace y en atención primaria para aquellos casos no captados en maternidad. El programa debe ofrecer a la familia del RN la información adecuada sobre los beneficios y riesgos del cribado y contener elementos específicos sobre el objetivo del cribado, las enfermedades, las pruebas de cribado, la naturaleza voluntaria de la participación, la posibilidad de hallazgos incidentales, el derecho a ser informado y el derecho a no saber, el derecho a recibir asesoramiento genético, el acceso y custodia de los datos y el destino de las muestras una vez finalizadas las pruebas de cribado para que pueda tomar la decisión oportuna sobre su participación. Para ello se requiere un consentimiento informado expreso y específico, que normalmente se expresa por escrito (el consentimiento verbal es excepcional, pero puede someterse a consideración) (90).</p> <p>Por otra parte, la ampliación del programa con la inclusión de la HSC podría plantear ciertos dilemas derivados de la incertidumbre existente sobre un claro beneficio en la reducción mortalidad, del escaso rendimiento de la prueba, de los hallazgos incidentales y del posible sobrediagnóstico y sobretreamiento.</p> <p>En cuanto al grado de aceptabilidad, los datos procedentes de las CC.AA. indicaron un grado de participación superior al 99%, por lo que se prevé un grado de participación óptimo, y la perspectiva de los pacientes también manifestó su conformidad. La nueva evidencia localizada refuerza las conclusiones previas (2).</p>	√
Programa de cribado	17. ¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?	<p>Los principales resultados de un programa de cribado son los relativos a la reducción de la carga de la enfermedad (disminución de la morbilidad y aumento de la supervivencia y calidad de vida de las personas afectadas). Por ello es imprescindible contar con aplicaciones informáticas específicas que permitirán 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. Esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de los objetivos, el establecimiento de prioridades y la toma de decisiones. Es recomendable que antes de la implementación del cribado de la HSC se consensue un protocolo de cribado, basado en la evidencia científica y en la opinión de expertos.</p>	√

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Programa de cribado	17. ¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?	<p>Actualmente, existe un sistema de información que permite en los niveles autonómico y estatal realizar un correcto seguimiento y evaluación de los programas de cribado neonatal (4). Este sistema (SICN) se puso en marcha en febrero de 2015, a través del cual se recogen y gestionan los datos procedentes de todas las CC.AA., y permite la medición de los objetivos e indicadores de calidad del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino metabólicas del SNS aprobados por el Consejo Interterritorial del SNS en 2013 (9)). El análisis y evaluación de la situación del programa respecto al cumplimiento de estos objetivos, permite establecer planes de mejora para alcanzar el nivel óptimo de eficiencia. Sin embargo, la mayoría de los indicadores son sobre proceso y no sobre resultados en salud, por lo que sería recomendable establecer indicadores específicos que permitan evaluar y conocer los resultados finales en salud.</p> <p>La nueva evidencia favorece el grado de cumplimiento de este criterio de cribado en relación con respecto al informe anterior.</p>	√
	18. ¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?	<p>Este criterio hace referencia a que debe existir una valoración explícita del impacto que tendrá el programa de cribado en el sistema de salud en el que se va a integrar. Por tanto, será necesario una evaluación de la infraestructura y los recursos tanto materiales como humanos que requerirá y de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa.</p> <p>Su implantación está facilitada por la sencillez de la prueba, al utilizar la misma muestra de sangre de talón que en los programas de cribado neonatal ya existentes y al hecho de que se integrará dentro del programa nacional de cribado neonatal. Con respecto a la carga de trabajo, hay que tener en cuenta el porcentaje de solicitud de nueva muestra (rellamada) por obtener un resultado dudoso o no concluyente en la prueba inicial de cribado, y el número de muestras que tras el proceso de cribado se envían a las unidades clínicas de seguimiento para diagnóstico confirmatorio, tratamiento y seguimiento. Los protocolos de cribado en una etapa aumentan de manera importante la carga de seguimiento clínico, la necesidad de repetir el cribado en las muestras dudosas y el número de casos que se envían a confirmación diagnóstica, obteniendo peores resultados en los RN prematuros. Sin embargo, la utilización de umbrales de corte ajustados a la edad gestacional y/o peso al nacer y la incorporación de la LC-MS/MS como prueba de segundo nivel reducen de manera notoria la carga de seguimiento clínico. En España, el cribado de la HSC clásica se realiza en 6 CC.AA: Aragón, Castilla La Mancha, Castilla y León, Extremadura, Comunidad de Madrid y La Rioja.</p> <p>La nueva evidencia favorece el grado de cumplimiento de este criterio de cribado en relación con el informe anterior.</p>	√

Fuente: elaboración propia. √: cumple el criterio; ×: no cumple el criterio; ≈: lo cumple parcialmente; NA: no aplica.

Tabla 21. Comparativa del grado de cumplimiento de los requisitos clave.

Criterio de implementación		Cumplimiento		
		2014	2020	
Enfermedad	1. ¿Es la enfermedad a cribar un problema de salud importante?	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	✓	✓
	2. ¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos? ¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?	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.	✓	✓
	3. ¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado en la intervención?	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%).	±	±
	4. ¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?	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.	NA	NA
Prueba de cribado	5. ¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?	Prueba simple y segura: la prueba con la que se inicia el proceso de cribado debe ser en principio sencilla de realizar e interpretar.	✓	✓
	6. ¿Es la 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.	±	±

Criterio de implementación			Cumplimiento	
			2014	2020
Prueba de cribado	7. ¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?	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.	✓	✓
	8. ¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?	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.	NA	NA
Diagnóstico de confirmación y tratamiento	9. ¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico de los resultados positivos a la prueba de cribado y el tratamiento de las personas con diagnóstico definitivo?	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.	✓	✓
	10. ¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad?	Debe existir evidencia científica de suficiente calidad que demuestre que la realizada en fase sintomática en cuanto a beneficio en la mortalidad prematura y/o en la calidad de vida.	±	✓
	11. ¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a ese problema de salud?	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.	✓	✓
Programa de cribado	12. ¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción del riesgo de mortalidad y morbilidad?	Evidencia de eficacia en la reducción del riesgo de mortalidad o morbilidad debe estar claramente demostrada, basado en estudios científicos de calidad.	±	± mortalidad ✓ morbilidad
	13. ¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos, en términos de prevención de discapacidad o muerte prematura?	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.	±	±
	14. ¿Cuál es la población diana definida?	Población diana bien definida: debe existir una población diana bien definida en la que se puedan identificar e invitar a todos los individuos.	✓ ±	✓

Criterio de implementación		Cumplimiento		
		2014	2020	
Programa de cribado	15.¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?	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.	±	√
	16.El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?	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	√	√
	17.¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?	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	-	√
	18.¿Es el 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.	-	√
Fuente: elaboración propia. √: cumple el criterio; x: no cumple el criterio; ±: lo cumple parcialmente; NA: no aplica.				

Referencias bibliográficas

1. Paz-Valiñas L, Varela-Lema L, Atienza-Merino G. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Revisión sistemática. Santiago de Compostela: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
2. Castilla I, Vallejo-Torres L, Rica-Echevarría I, Rodríguez-Sánchez A, Dulín-Íñiguez E, Espada M, et al. Coste-efectividad del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Tenerife: Servicio Canario de la Salud; 2013.
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; 2010.
4. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal. Sistema de Información del programa poblacional de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009;6(7):e1000097.
6. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela-Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t (ACIS); Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
7. Health Technology Assessment International (HTAi). Resources to Involve Patient Groups and Individual Patients in HTA: Patient Group Submission Templates [Internet]. Alberta: HTAi; 2019 [consultado 03 sept 2020]. Disponible en: <https://htai.org/interest-groups/pcig/resources/for-patients-and-patient-groups/>.
8. Lewin S, Bohren M, Rashidian A, Munthe-Kaas H, Glenton C, Colvin C. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings-paper 2: How to make an overall CERQual assessment of confidence and create a Summary of Qualitative Findings table. Implement Sci. 2018;13 (Suppl 1).
9. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. Objetivos y requisitos de calidad del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.

10. Odenwald B, Dorr HG, Bonfig W, Schmidt H, Fingerhut R, Wildner M, et al. Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase-Deficiency: 13 Years of Neonatal Screening and Follow-up in Bavaria. *Klin Padiatr.* 2015;227(5):278-83. PubMed PMID: 26090996.
11. Fox DA, Ronsley R, Khowaja AR, Haim A, Vallance H, Sinclair G, et al. Clinical Impact and Cost Efficacy of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr.* 2020. PubMed PMID: 32044100.
12. Haute Autorité de santé (HAS). Évaluation de l'intérêt de limiter le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales aux nouveau-nés de plus de 32 SA Paris: HAS; 2017 [consultado 15 ene 2020]. Disponible en: www.has-sante.fr.
13. Bialk ER, Lasarev MR, Held PK. Wisconsin's Screening Algorithm for the Identification of Newborns with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Int J Neonatal Screen.* 2019;5(3).
14. Gong LF, Gao X, Yang N, Zhao JQ, Yang HH, Kong YY. A pilot study on newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Beijing. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(3):253-8. PubMed PMID: 30817302.
15. Kopacek C, Prado MJ, da Silva CMD, de Castro SM, Beltrao LA, Vargas PR, et al. Clinical and molecular profile of newborns with confirmed or suspicious congenital adrenal hyperplasia detected after a public screening program implementation. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(3):282-90. PubMed PMID: 29715434.
16. Pode-Shakked N, Blau A, Pode-Shakked B, Tiosano D, Weintrob N, Eyal O, et al. Combined Gestational Age- and Birth Weight-Adjusted Cutoffs for Newborn Screening of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3172-80. PubMed PMID: 30865229.
17. van der Linde AAA, Schonbeck Y, van der Kamp HJ, van den Akker ELT, van Albada ME, Boelen A, et al. Evaluation of the Dutch neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child.* 2019;104(7):653-7.
18. German Society for neonatal screening (DGNS). National screening reports Germany (2014 - 2017) [Internet]. Dachau: Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening e.V.; 2019 [consultado 15 ene 2020]. Disponible en: <https://www.screening-dgns.de/reports.php>.
19. Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditare e lo Screening Neonatale (SIMMESN). Tutti i Rapporti Tecnici. Rapporto tecnico sui programmi di Screening Neonatale in Italia. SIMMESN; 2019. Disponible en: <https://www.simmesn.it/it/archivio-documenti/rapporti-tecnici-screening-neonatale.html>.
20. Ministry of Health - Mantú Hauora. Newborn Metabolic Screening Programme: Annual Report 2018 [Internet]. Wellington: Ministry of Health; 2019 [consultado 02 feb 2019]. Disponible en: https://www.nsu.govt.nz/system/files/page/newborn-metabolic-screening-programme-annual-report-2018-12nov2019_final.pdf.

21. Hinojosa-Trejo MA, Arguinzoniz-Valenzuela SL, Herrera-Perez LD, Caamal-Parra G, Ibarra-Gonzalez I, Vela-Amieva M, et al. Relevant aspects of the congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *Acta Pediatrica De Mexico*. 2018;39:14S-24S.
22. Newborn Screening Ontario Advisory Council (NSO-AC). Annual report to the newborn screening Ontario advisory council [Internet]. Ontario: NSO-AC; 2017 [consultado 18 mar 2019]. Disponible en: https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2017_nso_annual_report_final_public.pdf.
23. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, Hamel R, Maloney B, Stansfield DM, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;7:1-7. PubMed PMID: 27331001.
24. Heather NL, Seneviratne SN, Webster D, Derraik JG, Jefferies C, Carll J, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand, 1994-2013. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):1002-8. PubMed PMID: 25494862.
25. Tsuji A, Konishi K, Hasegawa S, Anazawa A, Onishi T, Ono M, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study. *BMC Pediatrics*. 2015;15.
26. Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, et al. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *East Mediterr Health J*. 2014;20(1):17-23. PubMed PMID: 24932929.
27. Nascimento ML, Cristiano AN, Campos T, Ohira M, Cechinel E, Simoni G, et al. Ten-year evaluation of a Neonatal Screening Program for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(7):765-71. PubMed PMID: 25372587.
28. 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. PubMed PMID: 24560529.
29. Medical University of Vienna. National Austrian Newborn Screening Program [Internet]. 2019 [consultado 20 ene 2020]. Disponible en: <https://www.meduniwien.ac.at/hp/en/newborn-screening/>.
30. Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, et al. Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(6):585-91.
31. Kopacek C, de Castro SM, Prado MJ, da Silva CM, Beltrao LA, Spritzer PM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):22. PubMed PMID: 28095810.
32. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An endocrine society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043-88.

33. Ishii T, Anzo M, Adachi M, Onigata K, Kusuda S, Nagasaki K, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2015;24(3):77-105.
34. Whittle E, Falhammar H. Glucocorticoid Regimens in the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endocr Soc*. 2019;3(6):1227-45. PubMed PMID: 31187081.
35. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, Prokop LJ, Bancos I, Speiser PW, et al. Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4097-103. PubMed PMID: 30272185.
36. Daae E, Feragen KB, Nermoen I, Falhammar H. Psychological adjustment, quality of life, and self-perceptions of reproductive health in males with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review. *Endocrine*. 2018;62(1):3-13. PubMed PMID: 30128958.
37. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, et al. Genital Reconstructive Surgery in Females With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4089-96. PubMed PMID: 30272250.
38. MacKay D, Nordenstrom A, Falhammar H. Bilateral Adrenalectomy in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. PubMed PMID: 29554355.
39. Fleming L, Van Riper M, Knafelz K. Management of Childhood Congenital Adrenal Hyperplasia-An Integrative Review of the Literature. *J Pediatr Health Care*. 2017;31(5):560-77.
40. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2020. [consultado 15 ene 2020] Nevanimibe HCl for the Treatment of Classic CAH. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03669549>.
41. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2019. [consultado 15 ene 2020] Comparison of Chronocort® With Standard Glucocorticoid Therapy in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02716818>.
42. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: National Library of Medicine; 2018. [consultado 15 ene 2020] LC-MS MS Adrenal Steroids Assayed on Dried Blot Spot for the Congenital Adrenal Hyperplasia Neonatal Screening (SPECTROSPOT). Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589144>.
43. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: US National Library of Medicine; 2020. [consultado 15 ene 2020] Androgen Reduction in Congenital Adrenal Hyperplasia. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03548246>.

44. ClinicalTrials.gov [Base de datos en línea]. Bethesda: National Library of Medicine; 2019. [consultado 17 ene 2020] Linear Growth of Children With Congenital Adrenal Hyperplasia. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04087148>.
45. Red Europea de Referencia en Enfermedades Endocrinas Raras (Endo-ERN). Trastornos específicos: Hiperplasia suprarrenal congénita [Internet]. Leiden: Endo-ERN; 2020 [consultado 18 mar 2019]. Disponible en: <https://endo-ern.eu/es/experiencia-especifica/suprarrenal-mtg1/trastornos-especificos-2/>.
46. Ezquieta Zubicaray B, González Díaz JP, Labarta Aizpún JI, Potau Vilalta N. Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Libro consenso de endocrinología pediátrica de la SEEP [Monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Disponible en: <https://www.seep.es/index.php/noticias-y-publicaciones/publicaciones/publicaciones-oficiales>.
47. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390(10108):2194-210. PubMed PMID: 28576284.
48. Podgorski R, Aebischer D, Stompor M, Podgorska D, Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochim Pol*. 2018;65(1):25-33. PubMed PMID: 29543924.
49. Nimkarn S, Gangishetti PK, Yau M, New M. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. 2016. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. (eds). GeneReviews® [Monografía en internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171/>.
50. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr (Barc)*. 2017;87(2):116.e1-e10. PubMed PMID: 28161392.
51. Burdea L, Mendez MD. 21 Hydroxylase Deficiency. 2019. StatPearls [Monografía en internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. [consultado 08 ene 2020].
52. Sanz Fernández M. Aspectos clínicos, bioquímicos y genéticos de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa detectados mediante programa de cribado neonatal de la Comunidad Autónoma de Madrid [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense; 2019.
53. The Human Gene Mutation Database (HGMD). Gen GYP21A2 Cardiff: Cardiff University; 2017 [consultado 15 ene 2020]. Disponible en: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=CYP21A2>.
54. White PC. Update on diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(3):178-84.

55. Riedl S, Röhl F-W, Bonfig W, Brämshwig J, Richter-Unruh A, Klaus Mohnike on behalf of the AQUAPE CAH Study Group Division of Pediatric. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients. *Endocr Connect.* 2019;8:86-94.
56. Narasimhan ML, Khattab A. Genetics of congenital adrenal hyperplasia and genotype-phenotype correlation. *Fertil Steril.* 2019;111,:24-9.
57. Ezquieta B, Santomé L, Barrio R, Barrionuevo JL, López-Siguero JP, Oliver A. Carrier detection and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia must identify 'apparently mild' CYP21A2 alleles which associate neonatal salt-wasting disease. *Prenat Diagn.* 2010;30:758–63.
58. Dulín-Íñiguez E, Ezquieta B. Cribado neonatal de hiperplasia suprarrenal congénita. *Endocrinol Diabetes Nutric.* 2018;65(1):1-4.
59. Grupo de trabajo de Suprarrenal-HSC de la SEEP. Guía para pacientes y familiares con hiperplasia suprarrenal congénita (versión 1.1). Madrid: Canal Estrategia Editorial; 2019. Disponible en: https://www.orpha.net/data/patho/Pub/Ext/es/Guia_HSC_2019.pdf.
60. UK National Screening Committee (NSC). Screening for congenital adrenal hyperplasia. 2015.
61. Dorr HG, Odenwald B, Nennstiel-Ratzel U. Early diagnosis fo children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hidroxlase deficiency by newborn screening. *Int J, Neonatal Screen.* 2015;1:36-44.
62. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) [Internet]. Quito: Ministerio de Salud Pública; 2014 [Disponible en: <http://salud.gob.es>].
63. Newborn Screening Ontario (NSO). Newborn screening manual. A guide for newborn care providers Ontario: NSO; 2018 [consultado 18 mar 2019]. Disponible en: https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/cho0099_newborn_screening_manual_2018_-_web.pdf.
64. Newborn Screening Coding and Terminology Guide [Base de datos en línea]. US National Library of Medicine; 2009. 7-Hydroxyprogesterone - Analyte/Measurement Details. Disponible en: <https://lhncbc.nlm.nih.gov/newbornscreeningcodes/nb/sc/measurement/17OHP.html>.
65. Health Resources & Services Administration. Recommended Uniform Screening Panel [Internet]. Rockville: Health Resources & Services Administration; 2018 [consultado 18 mar 2019]. Disponible en: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>.
66. Ministry of Health - Mantú Hauora. Newborn metabolic screening Wellington: Ministry of Health; 2019 [consultado 02 feb 2019]. Disponible en: <https://www.health.govt.nz/your-health/pregnancy-and-kids/first-year/first-6-weeks/health-checks-first-6-weeks/newborn-screening-tests/newborn-metabolic-screening>.

67. Canadian Organization for Rare Diseases (CORD). Newborn Screening in Canada Status Report [Internet]. 2015 [consultado 18 mar 2019]. Disponible en: <https://www.rareorders.ca/content/uploads/Canada-NBS-status-updated-Sept.-3-2015.pdf>.
68. Ministère des Solidarités et de la Santé. Programme national de dépistage néonatal Paris: Ministère des Solidarités et de la Santé; 2018 [consultado 18 mar 2019]. Disponible en: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/DNN>.
69. National Institute for Public Health and the Environment. Target group and figures [Internet]. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment; 2018 [consultado 18 mar 2019]. Disponible en: <https://www.rivm.nl/en/heel-prick/target-group-and-figures>.
70. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening e.V. Zielerkrankungen im Neugeborenencreening [Internet]. Dachau: Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening e.V; 2019 [consultado 20 mar 2019]. Disponible en: <https://www.screening-dgns.de/krankheiten.php>.
71. NHS Newborn Blood Spot (NBS) Screening Programme. Conditions. 2018. (eds). Newborn blood spot screening: programme handbook [Monografía en internet]. London: NHS Newborn Blood Spot (NBS) Screening Programme; 2018. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/health-professional-handbook-newborn-blood-spot-screening/7-conditions>.
72. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Centro de Saúde Pública. Programa nacional de diagnóstico precoce [Internet]. Porto: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2019 [consultado 02 feb 2020]. Disponible en: <http://www.diagnosticoprecoce.pt/doencasrastreadas.htm>.
73. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo G, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol*. 2015;39:171-87.
74. Tuhan H, Demircan T, Altincik A, Catli G, Kizilca O, Egeli T, et al. Impaired systolic and diastolic left ventricular function in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia receiving corticosteroid therapy. *Cardiol Young*. 2019;29(3):319-24. PubMed PMID: 30675832.
75. Metwalley KA, Farghaly HS, Abdelhamid A. Epicardial Fat Thickness in Children with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(1):61-9. PubMed PMID: 30282618.
76. Aizpún L, González P, Lozano F, Muñoz A, Callau V. Actualización en el tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Esp Endocrinolo Pediatr*. 2019;10(Edición 2):59-64.
77. Dorr HG, Binder G, Reisch N, Gembruch U, Oppelt PG, Wieacker P, et al. Experts Opinion on the Prenatal Therapy of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency - Guideline of DGKED * in cooperation with DGGG (S1-Level, AWMF Registry No174/013, July 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(12):1232-8.

78. Wilson G. Screening for congenital adrenal hyperplasia. External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC) London: UK National Screening Committee (NSC); 2015 [consultado 18 mar 2019]. Disponible en: <https://legacyscreening.phe.org.uk/congenitaladrenalyperplasia>.
79. 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. PubMed PMID: 24225272.
80. Dörr H, Wollmann H, Hauffa B, Woelfle J, and on behalf of the German Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Mortality in children with classic congenital adrenal hyperplasia and 21-hydroxylase deficiency (CAH) in Germany. *BMC Endocrine Disorders*. 2018;18:37.
81. National Austrian Newborn Screening Programme for Inherited metabolic and endocrine disorders. Newborn Screening [Internet]. Vienna: National Austrian Newborn Screening Programme for Inherited metabolic and endocrine disorders; 2018 [consultado 19 feb 2019]. Disponible en: <https://www.meduniwien.ac.at/hp/en/newborn-screening/>.
82. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de nacimientos. Movimiento natural de la población. Año 2018. Madrid: INE; 2020 [Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=ultiDatos&idp=1254735573002].
83. Sarafoglou K, Gaviglio A, Hietala A, Frogner G, Banks K, McCann M, et al. Comparison of newborn screening protocols for congenital adrenal hyperplasia in preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164(5):1136-40. PubMed PMID: 24582106.
84. 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. PubMed PMID: 23989111.
85. Guran T, Tezel B, Gurbuz F, Selver Eklioglu B, Hatipoglu N, Kara C, et al. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: A Pilot Study with 38,935 Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(1):13-23. PubMed PMID: 30111524.
86. Held PK, Shapira SK, Hinton CF, Jones E, Hannon WH, Ojodu J. Congenital adrenal hyperplasia cases identified by newborn screening in one- and two-screen states. *Mol Genet Metab*. 2015;116(3):133-8. PubMed PMID: 26296712.
87. Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditare e lo Screening Neonatale (SIMMESN). Documento di consenso. Sistema di screening neonatale esteso (SNE). [Internet]. Roma: SIMMESN; 2018 [consultado 20 mar 2019]. Disponible en: <https://www.simmesn.it/it/archivio-documenti/documenti-advisory-board.html>.

88. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Rivero-Arias O, Pinto-Prades JL, Serrano-Aguilar P. Disposición a pagar de la sociedad española por un Año de Vida Ajustado por Calidad. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Tenerife: Servicio Canario de la Salud; 2016.
89. Rekha C, Paramaguru R, Nambi S, Seenivasan. Study of Social and Cognitive Functioning in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *International Journal of Scientific Study*. 2017;5(4):93-8.
90. Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Requisitos y Recomendaciones para el desarrollo del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS. Ministerio de Sanidad [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/CribadoNeonatal_EnfEndocrinometabolicas.pdf.
91. Fanjul M, Molina E. Ventajas e inconvenientes de las distintas opciones correctoras quirúrgicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2019;10:56-8.
92. Roldán B. La guía consenso 2018: debate de los aspectos controvertidos. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2019;10:53-5.
93. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare (electronic version) 2017 [consultado 20 feb 2020]. Disponible en: <https://www.agreetrust.org>.
94. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. PubMed PMID: 28935701.
95. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36. PubMed PMID: 22007046.
96. Pereira dos Santos E, Novato Silva I, Oliveira MF, Leal Nascimento M, Meirelles RMR, Sanchez Bachega T. Triamgen neonatal. Hiperplasia adrenal congênita. Brasília: Ministerio da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática; 2015. Disponible en: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_hiperplasia_adrenal_congenita.pdf.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en octubre de 2019, con límite temporal desde el 1 de enero de 2014 y realizando actualizaciones periódicas hasta junio de 2020. Se ha empleado una estrategia de búsqueda específica para cada base de datos que se presenta a continuación:

1. BÚSQUEDA ESPECÍFICA SOBRE PROGRAMAS DE CRIBADO DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

- INFORMES DE EVALUACIÓN DE LAS AGENCIAS DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

INAHTA

Términos de búsqueda		Nº ítems
#1	adrenogenital and syndrome	0
#2	adreno* and genital* and syndrome*	0
#3	Adrenal and hyperplas* and congenital	0
#4	adrenal hyperplasia	0

- BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

Cochrane Library (Wiley)

Términos de búsqueda		Nº ítems
#1	MeSH descriptor: [Adrenal Hyperplasia, Congenital] explode all trees and with qualifier(s): [diagnosis - DI, economics - EC, epidemiology - EP, prevention & control - PC]	8
#2	((Adrenal and (hyperplas* OR disease*) and congenital) OR (adreno* and genital* and syndrome*) or (adrenogenital* and syndrome*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	175
#3	("steroid 21" AND monooxygenase AND deficiency AND syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#4	MeSH descriptor: [Adrenal Hyperplasia, Congenital] explode all trees	49
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	175
#6	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees	3663

Términos de búsqueda		N° ítems
#7	MeSH descriptor: [Neonatal Screening] explode all trees	123
#8	(screening OR "Genetic Screening" or "Genetic Techniques" OR "Genetic Technique" or "Screen" or "Screens" or "Screening" or "Screened" OR test or tests or tester or tested or assess* or marker* or exam*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	775318
#9	(earl* AND (diagnosi* OR diagnost* or detect*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32192
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	783645
#11	(biomarker* or delfia or (Mass and Spectrometr*) or ("17" and alpha and hydroxyprogesterone) or ("17" and hydroxyprogesterone) or (17alpha and hydroxypregn) or ("17" and hydroxypregn) or immunofluorometr* or innmunofluorometric or (immuno or fluorometry) or (immuno and Fluorometric*) or immune-fluorometr* or radioimmunology or radioimmunologic or radio-immunologic or fluoroimmunoassay or radioimmunoassay):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45896
#12	MeSH descriptor: [Tandem Mass Spectrometry] explode all trees	685
#13	#11 OR #12	45896
#14	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15558
#15	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	15308
#16	MeSH descriptor: [Infant, Premature] explode all trees	3559
#17	(Preterm* or prematur* OR newborn or newborns or infant or infants or neonat* or child* or "Birth"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	197039
#18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	197039
#19	#5 AND #10 AND #13 AND #18 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to present	8

– BASES DE DATOS GENERALES

Medline (PubMed)

Términos de búsqueda		N° ítems
#1	"Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency" [Supplementary Concept] OR "21 hydroxylase deficiency"[TIAB] OR "21 hydroxylase deficiencies"[TIAB] OR "CYP21 deficiency"[TIAB] OR "CYP21 deficiencies"[TIAB] Filters: Publication date from 2013/01/01	455
#2	("Adrenal Hyperplasia, Congenital/epidemiology"[Mesh] OR "Adrenal Hyperplasia, Congenital/prevention and control"[Mesh] OR "Adrenal Hyperplasia, Congenital/statistics and numerical data"[Mesh]) Filters: Publication date from 2013/01/01	98
#3	Adrenal Hyperplasia, Congenital[MeSH Terms] Filters: Publication date from 2013/01/01	894
#4	"steroid 21"[TIAB] AND monooxygenase[TIAB] AND deficiency[TIAB] AND syndrome[TIAB] Filters: Publication date from 2013/01/01	0

Términos de búsqueda		N° ítems
#5	"adreno genital syndrome"[TIAB] OR "adrenogenital syndrome"[TIAB] OR (Adrenal[TIAB] AND (Hyperplas*[TIAB] OR disease*[TIAB]) AND Congenital[TIAB]) Filters: Publication date from 2013/01/01	1378
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 Filters: Publication date from 2013/01/01	1588
#7	"Mass Screening"[Mesh] OR "Neonatal Screening"[Mesh] OR screening[TIAB] OR "Genetic Screening"[TIAB] or "Genetic Techniques"[TIAB] OR "Genetic Technique"[TIAB] or "Screen"[TIAB] or "Screens"[TIAB] or "Screening"[TIAB] or "Screened"[TIAB] Filters: Publication date from 2013/01/01	298197
#8	(earl*[TIAB] AND (diagnosi*[TIAB] OR diagnost*[TIAB] or detect*[TIAB])) OR test[TIAB] OR tests[TIAB] OR tester[TIAB] OR tested[TIAB] OR assess*[TIAB] OR marker*[TIAB] OR exam*[TIAB] Filters: Publication date from 2013/01/01	2910022
#9	#7 OR #8	3044106
#10	biomarker*[TIAB] OR delfia[TIAB] OR "Tandem Mass Spectrometry"[Mesh] OR (Mass[TIAB] AND Spectrometr*[TIAB]) OR (17[TIAB] AND alpha[TIAB] AND hydroxyprogesterone[TIAB]) OR (17[TIAB] AND hydroxyprogesterone[TIAB]) OR (17alpha[TIAB] AND hydroxypregn[TIAB]) OR (17[TIAB] AND hydroxypregn[TIAB]) OR immunofluorometr*[TIAB] OR innmunofluorometric[TIAB] OR (immuno[TIAB] AND fluorometry[TIAB]) OR (immuno[TIAB] Fluorometric*[TIAB]) OR immune-fluorometr*[TIAB] OR radioimmunology[TIAB] OR radioimmunologic[TIAB] OR radio-immunologic[TIAB] OR fluoroimmunoassay[TIAB] OR radioimmunoassay[TIAB]	51644
#11	newborn[TIAB] OR newborns[TIAB] OR infant[TIAB] OR infants[TIAB] OR neonat*[TIAB] OR child*[TIAB] OR "Birth"[TIAB] OR Preterm*[TIAB] OR prematur*[TIAB] OR "Infant, Newborn"[Mesh] OR "Infant, Premature"[Mesh] Filters: Publication date from 2013/01/01	2248637
#12	#6 AND #9 AND #10 AND #11	126

Términos de búsqueda		Nº ítems
#13	<p>(((((newborn[TIAB] OR newborns[TIAB] OR infant[TIAB] OR infants[TIAB] OR neonat*[TIAB] OR child*[TIAB] OR "Birth"[TIAB])) AND (biomarker*[TIAB] OR delfia[TIAB] OR "Tandem Mass Spectrometry"[Mesh] OR (Mass[TIAB] AND Spectrometr*[TIAB]) OR (17[TIAB] AND alpha[TIAB] AND hydroxyprogesterone[TIAB]) OR (17[TIAB] AND hydroxyprogesterone[TIAB]) OR (17alpha[TIAB] AND hydroxypregn[TIAB]) OR (17[TIAB] AND hydroxypregn[TIAB]) OR immunofluorometr*[TIAB] OR inmuno[fluorometric][TIAB] OR (immuno[TIAB] OR fluorometry[TIAB]) OR (immuno[TIAB] AND Fluorometric*[TIAB]) OR immune-fluorometr*[TIAB]) OR radioimmunology[TIAB] OR radioimmunologic[TIAB] OR radio-immunologic[TIAB] OR fluoroimmunoassay[TIAB] OR radioimmunoassay[TIAB])) AND (((("Mass Screening"[Mesh] OR "Neonatal Screening"[Mesh] OR screening[TIAB] OR "Genetic Screening"[TIAB] OR "Genetic Techniques"[TIAB] OR "Genetic Technique"[TIAB] OR "Screen"[TIAB] OR "Screens"[TIAB] OR "Screening"[TIAB] OR "Screened"[TIAB]) AND ("2013/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR ((earl*[TIAB] AND (diagnosi*[TIAB] OR diagnost*[TIAB] OR detect*[-TIAB])) OR test[TIAB] OR tests[TIAB] OR tester[TIAB] OR tested[TIAB] OR assess*[TIAB])) AND ((((((("Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency" [Supplementary Concept] OR "21 hydroxylase deficiency"[TIAB] OR "21 hydroxylase deficiencies"[TIAB] OR "CYP21 deficiency"[TIAB] OR "CYP21 deficiencies"[TIAB]) AND ("2013/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR (((("Adrenal Hyperplasia, Congenital/epidemiology"[Mesh] OR "Adrenal Hyperplasia, Congenital/prevention and control"[Mesh] OR "Adrenal Hyperplasia, Congenital/statistics and numerical data"[Mesh])) AND ("2013/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR ((("adreno genital syndrome"[Title/Abstract] OR "adrenogenital syndrome"[Title/Abstract] OR (Adrenal[TIAB] AND (Hyperplas*[TIAB] OR disease*[TIAB]) AND Congenital[TIAB])) AND ("2013/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR (Adrenal Hyperplasia, Congenital[MeSH Terms] AND ("2013/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ("2013/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) Sort by: Publication Date Filters: Comment; Editorial; Letter</p>	1
#14	#12 NOT #13	125

EMBASE (Ovid)

Términos de búsqueda		Nº ítems
1	*congenital adrenal hyperplasia/di, ep, pc [Diagnosis, Epidemiology, Prevention]	1370
2	congenital adrenal hyperplasia/	7941
3	*steroid 21 monooxygenase deficiency/di, ep, pc [Diagnosis, Epidemiology, Prevention]	259
4	("21 hydroxylase deficiency" or "21 hydroxylase deficiencies" or "CYP21 deficiency" or "CYP21 deficiencies").ab,kw,ti.	2738
5	(steroid and "21" and monooxygenase and deficiency and syndrome).ab,ti,kw.	1

Términos de búsqueda		N° ítems
6	(Adrenal and (Hyperplas* or disease*) and Congenital).ab,ti,kw.	7173
7	"adrenogenital syndrom*".ab,ti,kw.	525
8	"adreno genital syndrom*".ab,ti,kw.	30
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	10205
10	exp mass screening/ or *newborn screening/	231775
11	(screening or "Genetic Screening" or "Genetic Techniques" or "Genetic Technique" or "Screen" or "Screens" or "Screening" or "Screened" or test or tests or tester or tested or assess* or marker* or exam*).ab,ti,kw.	10406558
12	(diagnosi* or diagnost* or detect*).ab,ti,kw.	5129095
13	"earl*".ab,ti,kw.	2278846
14	12 and 13	693727
15	10 or 11 or 13	3221320
16	exp tandem mass spectrometry/	67435
17	delfia.ab,ti,kw.	644
18	"mass spectrometry".ab,ti,kw.	395
19	(biomarker* or (Mass and Spectrometr*) or ("17" and alpha and hydroxyprogesterone) or ("17" and hydroxyprogesterone) or (17alpha and hydroxypregn) or ("17" and hydroxypregn) or immunofluorometr* or innmunofluorometric or (immuno and fluorometry) or (immuno and Fluorometric*) or immune-fluorometr* or radioimmunology or radioimmunologic or radio-immunologic or fluoroimmunoassay or radioimmunoassay).ab,kw,ti.	714647
20	16 or 17 or 18 or 19	732080
21	*newborn/	33080
22	(newborn or newborns or infant or infants or neonat* or child* or "Birth").ab,ti,kw.	2372268
23	infant.ab,kw,ti.	200729
24	*infant/	12836
25	*prematurity/	45383
26	(Preterm* or prematur*).ab,kw,ti.	262341
27	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	2498414
28	9 and 15 and 20 and 27	535
29	limit 28 to (embase and yr="2013 -Current")	139
30	limit 29 to (editorial or letter or note)	4
31	29 not 30	135

WEB OF SCIENCE

Términos de búsqueda		Nº ítems
# 1	TEMA: ((Adrenal AND (hyperplas* OR disease*) AND congenital) OR (adreno* and genital* and syndrome*) or (adrenogenital* and syndrome*)) OR TÍTULO: ((Adrenal and (hyperplas* OR disease*) and congenital) OR (adreno* and genital* and syndrome*) or (adrenogenital* and syndrome*))	2.093
# 2	TEMA: (screening OR "Genetic Screening" or "Genetic Techniques" OR "Genetic Technique" or "Screen" or "Screens" or "Screening" or "Screened" OR test or tests or tester or tested or assess* or marker* or exam*) OR TÍTULO: (screening OR "Genetic Screening" or "Genetic Techniques" OR "Genetic Technique" or "Screen" or "Screens" or "Screening" or "Screened" OR test or tests or tester or tested or assess* or marker* or exam*)	5.370.924
# 3	TEMA: (earl* AND (diagnosi* OR diagnost* or detect*)) OR TÍTULO: (earl* AND (diagnosi* OR diagnost* or detect*))	204.749
# 4	#3 OR #2	5.463.446
# 5	TEMA: (biomarker* or delfia or (Mass and Spectrometr*) or ("17" and alpha and hydroxyprogesterone) or ("17" and hydroxyprogesterone) or (17alpha and hydroxypregn) or ("17" and hydroxypregn) or immunofluorometr* or inmuno fluorometric or (immuno and fluorometry) or (immuno and Fluorometric*) or immune-fluorometr* or radioimmunology or radioimmunologic or radio-immunologic or fluoroimmunoassay or radioimmunoassay) OR TÍTULO: (biomarker* or delfia or (Mass and Spectrometr*) or ("17" and alpha and hydroxyprogesterone) or ("17" and hydroxyprogesterone) or (17alpha and hydroxypregn) or ("17" and hydroxypregn) or immunofluorometr* or inmuno fluorometric or (immuno and fluorometry) or (immuno and Fluorometric*) or immune-fluorometr* or radioimmunology or radioimmunologic or radio-immunologic or fluoroimmunoassay or radioimmunoassay)	410.145
# 6	TEMA: (Preterm* or prematur* OR newborn or newborns or infant or infants or neonat* or child* or "Birth") OR TÍTULO: (Preterm* or prematur* OR newborn or newborns or infant or infants or neonat* or child* or "Birth")	900.078
# 7	#6 AND #5 AND #4 AND #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=2013-2019	165
# 8	#6 AND #5 AND #4 AND #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=2013-2019	157
Refinado por: [excluyendo] TIPOS DE DOCUMENTOS: (EDITORIAL MATERIAL OR MEETING ABSTRACT OR PROCEEDINGS PAPER)		

Scopus (Elsevier)

	Términos de búsqueda	Nº ítems
# 1	(TITLE-ABS-KEY ((adrenal AND (hyperplas* OR disease*) AND congenital) OR (adreno* AND genital* AND syndrome*) OR (adrenogenital* AND syndrome*))) AND ((TITLE-ABS-KEY (screening OR "Genetic Screening" OR "Genetic Techniques" OR "Genetic Technique" OR "Screen" OR "Screens" OR "Screening" OR "Screened" OR test OR tests OR tester OR tested OR assess* OR marker* OR exam*)) OR (TITLE-ABS-KEY (earl* AND (diagnosi* OR diagnost* OR detect*)))) AND ((TITLE-ABS-KEY (biomarker* OR delfia) OR TITLE-ABS-KEY (mass AND spectrometr*) OR TITLE-ABS-KEY (("17" AND alpha AND hydroxyprogesterone) OR ("17" AND hydroxyprogesterone) OR (17alpha AND hydroxypregn) OR ("17" AND hydroxypregn)) OR TITLE-ABS-KEY (immunofluorometr* OR immunofluorometric OR (immuno AND fluorometry) OR (immuno AND fluorometric*) OR immune-fluorometr* OR radioimmunology OR radioimmunologic OR radio-immunologic OR fluoroimmunoassay OR radioimmunoassay))) AND (TITLE-ABS-KEY (preterm* OR prenat* OR newborn OR newborns OR infant OR infants OR neonat* OR child* OR "Birth")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2013)) AND (EXCLUDE (DOCTYPE, "le") OR EXCLUDE (DOCTYPE, "no") OR EXCLUDE (DOCTYPE, "ed") OR EXCLUDE (DOCTYPE, "cp"))	226

2. BÚSQUEDA ESPECÍFICA SOBRE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

– BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS E INFORMES DE EVALUACIÓN

Cochrane Library (Wiley)

	Términos de búsqueda	Nº ítems
#1	MeSH descriptor: [Adrenal Hyperplasia, Congenital] explode all trees and with qualifier(s): [diagnosis - DI, epidemiology - EP]	8
#2	((Adrenal and hyperplas* and congenital) OR (adreno* and genital* and syndrome*) or (adrenogenital* and syndrome*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	153
#3	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to present, in Cochrane Reviews	0

CADTH, AHRQ

Términos de búsqueda		Nº ítems
#1	adrenogenital* and syndrome*	0
#2	adreno* and genital* and syndrome*	0
#3	Adrenal and hyperplas* and congenital	0

– Bases de datos específicas de gpc

G-I-N

Términos de búsqueda		Nº ítems
#1	Adrenal and hyperplas* and congenital	0
#2	adreno* and genital* and syndrome*	0
#3	adrenogenital* and syndrome*	0

Tripdatabase

Términos de búsqueda		Nº ítems
#1	title:congenital adrenal hyperplasia	11
#2	(title:adren* AND genit* AND syndrom*)	0
#3	(title:adrenogenit* and syndrom*)	0

Guidelines.gov.au, NICE, SIGN

Términos de búsqueda		Nº ítems
#1	adrenogenital and syndrome	0
#2	adreno* and genital* and syndrome*	0
#3	Adrenal and hyperplas* and congenital	0

Guidelinecentral.com

Términos de búsqueda		Nº ítems
#1	adrenogenital and syndrome	0
#2	adreno* and genital* and syndrome*	0
#3	Adrenal and hyperplas* and congenital	0
#4	adrenal hyperplasia	7

GPC Infobase

Términos de búsqueda		Nº ítems
#1	adrenogenital and syndrome	0
#2	adreno* and genital* and syndrome*	0
#3	Adrenal and hyperplas* and congenital	0
#4	adrenal hyperplasia	0

– BASES DE DATOS DE ENSAYOS CLINICOS EN MARCHA

EU Clinical Trials Register

Términos de búsqueda		Nº ítems
#1	screening AND Congenital Adrenal Hyperplasia	0
#2	screening AND Adrenogenital Syndrome	0
#3	screening AND 21-hydroxylase Deficiency	0
#4	diagnosis AND Congenital Adrenal Hyperplasia	0
#5	diagnosis AND 21-hydroxylase Deficiency	3
#6	diagnosis AND Adrenogenital Syndrome	1
#7	Congenital Adrenal Hyperplasia AND tandem mass	0
#8	Adrenogenital Syndrome AND tandem mass	0
#9	21-hydroxylase Deficiency AND tandem mass	0
#10	Congenital Adrenal Hyperplasia AND mass spectrometry	0
#11	Adrenogenital Syndrome AND mass spectrometry	0
#12	21-hydroxylase Deficiency AND mass spectrometry	0
#13	17 Hydroxypr*	3

ICTRP (OMS)

Términos de búsqueda		Nº ítems
#1	screening[intervention] AND Congenital Adrenal Hyperplasia[Condition]	0
#2	screening[Intervention] AND Adrenogenital Syndrome[Condition]	0
#3	screening[Intervention] AND 21-hydroxylase Deficiency[Condition]	0
#4	diagnosis[Intervention] AND Congenital Adrenal Hyperplasia[Condition]	0
#5	diagnosis[Intervention] AND 21-hydroxylase Deficiency[Condition]	0
#6	diagnosis[Intervention] AND Adrenogenital Syndrome[Condition]	0
#7	Congenital Adrenal Hyperplasia[Condition] AND tandem mass[Intervention]	0

Términos de búsqueda		Nº ítems
#8	Adrenogenital Syndrome[Condition] AND tandem mass[Intervention]	0
#9	21-hydroxylase Deficiency[Condition] AND tandem mass[Intervention]	0
#10	Congenital Adrenal Hyperplasia[Condition] AND mass spectrometry[Intervention]	0
#11	Adrenogenital Syndrome[Condition] AND mass spectrometry[Intervention]	0
#12	21-hydroxylase Deficiency[Condition] AND mass spectrometry[Intervention]	0
#13	17 Hydroxypr*	0

ClinicalTrials.gov

Términos de búsqueda		Nº ítems
#1	screening AND AREA[ConditionSearch] Congenital Adrenal Hyperplasia	5
#2	screening AND AREA[ConditionSearch] Adrenogenital Syndrome	5
#3	screening AND AREA[ConditionSearch] 21-hydroxylase Deficiency	5
#4	diagnosis AND AREA[ConditionSearch] 21-hydroxylase Deficiency AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child" AND AREA[StartDate] EXPAND[Term] RANGE[01/01/2013, MAX]	6
#5	diagnosis AND AREA[ConditionSearch] 21-hydroxylase Deficiency AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child" AND AREA[StartDate] EXPAND[Term] RANGE[01/01/2013, MAX]	6
#6	diagnosis AND AREA[ConditionSearch] Adrenogenital Syndrome AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child" AND AREA[StartDate] EXPAND[Term] RANGE[01/01/2013, MAX]	6
#7	AREA[ConditionSearch] Congenital Adrenal Hyperplasia AND AREA[InterventionSearch] tandem mass AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child" AND AREA[StartDate] EXPAND[Term] RANGE[01/01/2013, MAX]	0
#8	AREA[ConditionSearch] Adrenogenital Syndrome AND AREA[InterventionSearch] tandem mass AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child" AND AREA[StartDate] EXPAND[Term] RANGE[01/01/2013, MAX]	0
#9	AREA[ConditionSearch] 21-hydroxylase Deficiency AND AREA[InterventionSearch] tandem mass AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child" AND AREA[StartDate] EXPAND[Term] RANGE[01/01/2013, MAX]	0
#10	AREA[ConditionSearch] Congenital Adrenal Hyperplasia AND AREA[InterventionSearch] mass spectrometry AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child" AND AREA[StartDate] EXPAND[Term] RANGE[01/01/2013, MAX]	0
#11	AREA[ConditionSearch] Adrenogenital Syndrome AND AREA[InterventionSearch] mass spectrometry AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child" AND AREA[StartDate] EXPAND[Term] RANGE[01/01/2013, MAX]	0

Términos de búsqueda		N° ítems
#12	AREA[ConditionSearch] 21-hydroxylase Deficiency AND AREA[InterventionSearch] mass spectrometry AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child" AND AREA[StartDate] EXPAND[Term] RANGE[01/01/2013, MAX]	0
#13	AREA[InterventionSearch] 17 Hydroxyprogesterone AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child" AND AREA[StartDate] EXPAND[Term] RANGE[01/01/2013, MAX]	4

Anexo 2. Valoración de la calidad metodológica de los estudios

Instrumento AGREE II para la evaluación de Guías de Práctica Clínica

Instrumento AGREE II	
Dominio 1: Alcance y objetivo	1. El objetivo general de la guía está específicamente descrito.
	2. El aspecto de salud cubierto por la guía está específicamente descrito.
	3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.
Dominio 2: Participación de los implicados	4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.
	5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).
	6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.
Dominio 3: Rigor en la elaboración	7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.
	8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.
	9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.
	10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.
	11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.
	12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.
	13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.
Dominio 4: Claridad de la presentación	14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.
	15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.
	16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.
Dominio 5: Aplicabilidad	17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.
	18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.
	19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.
	20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.
	21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.

Instrumento AGREE II	
Dominio 6: Independencia editorial	22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.
	23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.
Evaluación global	
Recomendación de uso (si/no)	
Fuente: AGREE Next Steps Consortium (93).	

Herramienta AMSTAR-2 de evaluación crítica de Revisiones Sistemáticas.

Escala AMSTAR-2	Respuesta
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si / No
2ª. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Si / Si parcial / No
3. ¿Los autores de la revisión explican su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Si / No
4ª. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda exhaustiva?	Si / Si parcial / No
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si / No
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si / No
7ª. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si / Si parcial / No
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Si / Si parcial / No
9ª. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Si / Si parcial / No / Sólo incluye EINA
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Si / No
11ª. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si / No / No Meta- Análisis
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis y otra síntesis de evidencia?	Si / No / No Meta-Análisis
13ª. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Si / No

Escala AMSTAR-2	Respuesta
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si / No
15ª. Si se realizó una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación y discutieron su probable impacto en los resultados de la investigación?	Si / No / No Meta-Análisis
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Si / No
Valoración global de la confianza de los resultados	
Fuente: Shea et al (2017) (94).	

Valoración de la confianza general en los resultados de la revisión

Confianza	Justificación
Alta	Ninguna o una debilidad no crítica: La revisión sistemática proporciona un resumen preciso y completo de los resultados de los estudios disponibles que abordan la pregunta de investigación.
Moderada	Ninguna debilidad crítica y más de una no crítica (si son muchas podría justificarse una baja confianza): la revisión sistemática tiene más de una debilidad, pero ninguna crítica. Puede proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios incluidos en la revisión.
Baja	Una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas: la revisión sistemática tiene un fallo crítico y puede no proporcionar un resumen exacto y completo de la información disponible en los estudios que abordan la pregunta de investigación.
Críticamente Baja	Más de una debilidad crítica, con o sin fallos no críticos: la revisión sistemática tiene más de un fallo crítico y se confía en que proporcione un resumen completo de los estudios disponibles.

Herramienta QUADAS-2 para la evaluación de estudios de eficacia diagnóstica

Dominio 1: Selección de pacientes	
A: Riesgo de sesgo: ¿podría haber sesgo en la selección de pacientes?*	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?	Si / No / Dudoso
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
¿Se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas?	

B. Aplicabilidad: ¿hay dudas de que la aplicación o interpretación de la prueba que está siendo evaluada no se ajuste a la pregunta de la revisión?	Bajo
	Alto
	Dudoso
Dominio 2: Prueba índice	
A. Riesgo de sesgo: ¿se pudo haber introducido algún sesgo al realizar o interpretar la prueba a índice?	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿La interpretación de los resultados de la prueba índice se realizó sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Si / No / Dudoso
Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?	
B. Aplicabilidad: ¿existen dudas acerca de que la realización o interpretación de la prueba índice difiera de la pregunta de investigación?	Bajo
	Alto
	Dudoso
Dominio 3: Prueba de referencia	
A. Riesgo de sesgos: ¿se pudo haber producido algún sesgo en la realización o interpretación de la prueba de referencia?	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio?	Si / No / Dudoso
¿La interpretación de los resultados de la prueba de referencia se realizó sin conocer los resultados de la prueba índice?	
B. Aplicabilidad: ¿existen dudas acerca de que la enfermedad, clasificada como tal a través de la prueba referencia, difiera de la población a la cual estaba referida pregunta de investigación?	Bajo
	Alto
	Dudoso
Dominio 4: Flujo y cronograma	
A. Riesgo de sesgos: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado?	Si / No / Dudoso
¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
Fuente: Whiting et al (2011) (95).	
* Si todas las preguntas orientativas se responden como "Si", el riesgo es bajo. Si alguna se responde como "No", existe riesgo de sesgo. La categoría "dudoso" solo se debería emplear cuando existe información insuficiente para realizar la valoración.	

Resultados de la evaluación de la calidad de los estudios incluidos:

	INSTRUMENTO AGREE II	Speiser 2018	Ishii 2015
Dominio 1: Alcance y objetivo	1. El objetivo general de la guía está específicamente descrito.	7	7
	2. El aspecto de salud cubierto por la guía está específicamente descrito.	7	7
	3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	6	7
Dominio 2: Participación de los implicados	4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	6	6
	5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	5	1
	6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	6	7
Dominio 3: Rigor en la elaboración	7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	6	1
	8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	6	1
	9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	6	1
	10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	2	3
	11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	6	3
	12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	5	5
	13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	6	6
	14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	1	4
Dominio 4: Claridad de la presentación	15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	6	6
	16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	6	6
	17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	6	5

INSTRUMENTO AGREE II		Speiser 2018	Ishii 2015
Dominio 5: Aplicabilidad	18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	1	1
	19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	1	6
	20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	1	3
	21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	1	1
Dominio 6: Independencia editorial	22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	7	7
	23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	7	6
Evaluación global		111	100
Recomendación de uso (si/no)		si	si

Fuente: AGREE Next Steps Consortium (93).

Escala AMSTAR-2	Whitte 2019	Almasri 2018	Daae 2018	Mackay 2018
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	No	Sí parcial	No	No
3. ¿Los autores de la revisión explican su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda exhaustiva?	Sí parcial	Sí parcial	Sí parcial	Sí parcial
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	No	Sí
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	NI	Sí	No	NI

Escala AMSTAR-2	Whitte 2019	Almasri 2018	Daae 2018	Mackay 2018
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí parcial	Sí	Sí	Sí
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	No	Sí	Sí	No
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	No	Sí	NA	NA
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis y otra síntesis de evidencia?	No	Sí	NA	NA
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	No	Sí	Sí	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	No	Sí	Sí
15. Si se realizó una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación y discutieron su probable impacto en los resultados de la investigación?	No	No	NA	NA
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí
Valoración global de la calidad	Baja	Moderada	Moderada	Moderada

Escala AMSTAR-2	Tamhane 2018	Fleming 2017
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	No	No
3. ¿Los autores de la revisión explican su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda exhaustiva?	Sí parcial	Sí parcial
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	No
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	No
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Sí	NA
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis y otra síntesis de evidencia?	Sí	NA
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
15. Si se realizó una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación y discutieron su probable impacto en los resultados de la investigación?	No	NA
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí
Valoración global de la calidad	Moderada	Moderada

Herramienta QUADAS-2	Riesgo de Sesgo				Aplicabilidad		
	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba ^a referencia	Flujo cronograma	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia
Bialk 2019	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Gong 2019	Bajo	Bajo	Bajo	Dudoso	Alta	Alta	Alta
Kopacek 2019/17	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Pode-Sakked 2019	Bajo	Bajo	Bajo	Dudoso	Alta	Alta	Alta
Van der Linde 2019	Bajo	Bajo	Bajo	Dudoso	Alta	Alta	Alta
DGNS Alemania 2019	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
NBS Italia 2019	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Dudoso
NBS Nueva Zelanda 2019	Bajo	Dudoso	Dudoso	Bajo	Alta	Dudoso	Alta
Hinojosa-Trejo 2018	Bajo	Bajo	Bajo	Dudoso	Alta	Alta	Alta
NBS Ontario 2017	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Pearce 2016	Bajo	Bajo	Dudoso	Dudoso	Alta	Dudoso	Alta
HAS 2015	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Heather 2015	Bajo	Bajo	Dudoso	Dudoso	Alta	Alta	Alta
Odenwald 2015	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo	Alta	Dudoso	Alta
Tsuji 2015	Bajo	Bajo	Dudoso	Dudoso	Alta	Alta	Dudoso
Al Hosani 2014	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Nascimento 2014	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Dudoso	Alta
Pezzuti 2014	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta

a: en el contexto de un programa de cribado, la prueba de referencia (confirmación) nunca es cegada, solo se realiza a los positivos a la prueba índice (cribado). Por este motivo no se baja la calidad en este dominio.

Anexo 3. Formulario de participación de los pacientes, cuidadores y/o sus representantes

FUENTE DE INFORMACIÓN

¿Cuál es la fuente de información sobre experiencias y necesidades de pacientes y cuidadores que se aporta mediante este formulario?



Por favor, aporte información sobre los siguientes aspectos en la medida que le sea posible:

Fuente: historias individuales de pacientes, revisiones de peticiones de ayuda de grupos de pacientes, encuestas, entrevistas / conversaciones con pacientes, grupos focales, redes sociales

Robustez: cuántos pacientes y métodos para cada fuente.

Alcance: cuán representativos son sus hallazgos de las visiones de los muchos pacientes que podrían ser tratados con esta tecnología – ¿obtuvieron la perspectiva de colectivos de pacientes que raramente participan en este tipo de recogida de información y/o raramente son escuchados?

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD

i El término **Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC)** incluye un grupo de enfermedades hereditarias que se caracterizan por la falta de alguna de las enzimas necesarias para que las hormonas de la glándula suprarrenal (cortisol, aldosterona y andrógenos) se produzcan en niveles normales. Estos defectos enzimáticos ya están presentes en el momento del nacimiento, por lo que las hormonas se pueden alterar desde los primeros días de la vida, en mayor o menor grado dependiendo de la gravedad del déficit, causando una amplia variedad de síntomas en recién nacidos, niños y adultos. Afecta por igual a ambos sexos.

1. ¿Cómo afecta la Hiperplasia Suprarrenal Congénita a la vida de las personas enfermas?



Por ejemplo, valore aspectos de la enfermedad que representan retos o dificultades (pérdida de habilidades o dificultad de realizar actividades de la vida diaria como vestirse, comer, socializar, intimidad, pérdida de capacidad para ir a la escuela/trabajo, exclusión social), impacto psicológico/emocional (miedo, ansiedad, estigma, vergüenza); actividades que suponen una mayor dificultad o no se pueden realizar (actividades físicas o deportivas, tareas domésticas); impacto en la vida familiar (decisiones importantes a tomar en la vida personal, como tener descendencia); aspectos o síntomas de la enfermedad que son más importantes de tratar o controlar que otros; impacto del tratamiento (en su rutina diaria, vida familiar o laboral, qué efectos secundarios son aceptables y cuales no); necesidad de cuidadores o ayuda en el día a día; impacto económico (coste de las ayudas técnicas/servicios para controlar los síntomas y convivir con la enfermedad, pérdida de ingresos). Comente otros aspectos que usted considere relevantes, como necesidades no cubiertas.

2. ¿Cómo afecta la Hiperplasia Suprarrenal Congénita a la vida de los cuidadores y familiares?



Por ejemplo, valore: los retos o dificultades que encuentran la familia y los cuidadores que dan apoyo al paciente en la gestión de la enfermedad (por ejemplo, si supone romper con la rutina diaria habitual y cómo, como afrontar la decisión de realizar o no la cirugía correctiva en las niñas que presentan genitales ambiguos y en qué momento); impacto psicológico/emocional (fatiga, estrés, ansiedad, depresión), impacto económico, dificultades para ir al trabajo o estudiar, necesidad de desplazarse o cambiar de residencia, organización de los cuidados, implicaciones para las relaciones personales, etc. Comente otros aspectos que usted considere relevantes.

SOBRE LA TECNOLOGÍA DIAGNÓSTICA DELFIA®



DELPIA® es la prueba que se utiliza para realizar el cribado neonatal, es decir, la detección precoz de la HSC en los recién nacidos, antes de que se manifiesten los síntomas de la enfermedad o de que se produzcan complicaciones irreversibles. Consiste en una técnica de inmunofluorescencia que mide la cantidad de una determinada hormona (17-OH) en una muestra de sangre que se obtiene del talón de recién nacidos en los primeros días de vida.

3. ¿Qué cree usted que la gente (pacientes y población en general) espera obtener con la prueba de cribado que se está evaluando (DELPIA®)?

Información



Por ejemplo, valore: precisión diagnóstica; capacidad de tomar decisiones sobre el tratamiento (cirugía correctiva en niñas que presentan genitales ambiguos); capacidad de planificación para su vida (trabajo, jubilación, descendencia) en base a la información diagnóstica; etc. Comente otros aspectos que usted considere relevantes.

Experiencia de uso



Por ejemplo, valore: la facilidad de acceso a la información diagnóstica; grado de comprensibilidad de los resultados de la prueba; la experiencia con el tiempo de espera para la obtención de resultados, etc. Comente otros aspectos que usted considere relevantes.

4. Para aquellos que tienen experiencia con esta prueba de cribado (DELPIA®), ¿Qué impacto tuvo la prueba y la información resultante de la misma en sus vidas o en las vidas de sus familiares y personas cuidadoras?

Impacto de la información recibida sobre la tecnología diagnóstica



Por ejemplo, valore: efecto en su calidad de vida después de la prueba (ansiedad, expectativas, etc); el valor de tener la información diagnóstica; efecto en el seguimiento del tratamiento; cambios en el estilo de vida; necesidad de realizar más pruebas después de la primera; consecuencias de recibir un resultado erróneo; carga económica; cambio en el uso de servicios de salud. Comente otros aspectos que usted considere relevantes.

Expectativas sobre la prueba



La prueba de cribado que se está valorando [DELPIA®]: ¿ha permitido a los pacientes/familiares/personas cuidadoras obtener lo que era realmente importante para ellos? ¿La prueba cumplió con las expectativas de los pacientes/familiares/cuidadores? Comente otros aspectos que considere relevantes.

5. Para aquellos que no tienen experiencia con esta prueba de cribado, pero disponen de información fiable y contrastada al respecto, ¿cuáles son las expectativas/limitaciones relacionadas con la información resultante de la prueba?



Por ejemplo, valore: ventajas e inconvenientes de la prueba diagnóstica; información diagnóstica que la gente quisiera tener; expectativas sobre la precisión de los resultados de la prueba; impacto en el uso de servicios de salud (visitas al médico, hospitalizaciones); impacto económico sobre el paciente; necesidades o expectativas que se esperan abordar; valor de conocer los resultados ahora o en el futuro, etc. Comente otros aspectos que considere relevantes.

ASPECTOS/MENSAJES CLAVE

6. Por favor, enumere los aspectos más importantes (máximo 5) de la información contenida en este formulario:



Por ejemplo: las dificultades principales de vivir con esta enfermedad son...; las pruebas diagnósticas actuales son adecuadas/inadecuadas para/porque...; la prueba de cribado evaluada será o no beneficiosa/perjudicial porque...;

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Anexo 4. Objetivos e indicadores de calidad del programa de cribado del SNS

OBJETIVO	INDICADOR	NIVEL OPTIMO / ACEPTABLE
ETAPA 1: TOMA DE MUESTRA		
Participación	Tasa de participación	Óptimo: $\geq 99.5\%$ Aceptable: $\geq 99\%$
Tiempo de toma de muestra	ITTM: intervalo de tiempo (en horas) entre la fecha de nacimiento y la fecha de toma de muestra (percentiles 95 y 99).	Óptimo: $\geq 99\%$ de las muestras se toman entre las $\geq 24 - \leq 72$ h de vida Aceptable: $\geq 95\%$ de las muestras se toman entre las $\geq 24 - \leq 72$ h de vida.
Calidad de la muestra	PMNV: porcentaje de primeras muestras no válidas	Óptimo: $\leq 0.5\%$ de muestras no válidas. Aceptable: $\leq 2\%$ de muestras no válidas.
Trazabilidad	Trazabilidad: grado de cumplimiento del proceso de cribado por parte del laboratorio, porcentaje de niños que completan el proceso de cribado.	Óptimo: 100 % de las muestras recogidas se conoce el resultado final del proceso. Aceptable: $\geq 99\%$ de las muestras recogidas se conoce el resultado final del proceso.
ETAPA 2: TRANSPORTE DE MUESTRAS		
Tiempo de recepción de las muestras en el laboratorio	ITFE: intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la toma muestra y fecha entrada en laboratorio (percentiles 95 y 99).	Óptimo: $\geq 95\%$ de las muestras se reciban en el laboratorio antes de que hayan transcurrido 3 días de la extracción y $\geq 99\%$ antes de 4 días de la extracción. Aceptable: 95 % de las muestras se reciban en el laboratorio antes de que hayan transcurrido 4 días de la extracción.
ETAPA 3: RECEPCIÓN DE MUESTRAS, ANÁLISIS Y OBTENCIÓN DE RESULTADOS POR PARTE DEL LABORATORIO		
Tiempo de respuesta del laboratorio	ITL1R: intervalo de tiempo (expresado en días) entre la fecha de recepción en el laboratorio y la comunicación del primer resultado válido.	Óptimo: máximo 4 días para el 99 % y máximo 3 días para el 95 % de las muestras recibidas. Aceptable: máximo 4 días para el 95 % de las muestras recibidas.

OBJETIVO	INDICADOR	NIVEL OPTIMO / ACEPTABLE
Edad del RN a la obtención (comunicación) del resultado por el laboratorio	ITR1: intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado por parte del laboratorio sobre primera muestra válida cuando no se solicita segunda muestra.	Óptimo: el 99 % de los casos, la edad a la detección es antes de 10 días de vida del neonato. Aceptable: el 95 % de los casos, la edad a la detección es antes de 10 días de vida del neonato.
	ITRF: intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado final por parte del laboratorio, en los casos en los que se ha solicitado una segunda muestra por resultado dudoso en la primera muestra.	Óptimo: el 99 % de los casos, la edad a la detección es antes de los 20 días. Aceptable: el 95 % de los casos, la edad a la detección es antes de los 20 días.
ETAPA 4: REMISIÓN DESDE EL LABORATORIO A LA UNIDAD CLÍNICA DE SEGUIMIENTO DE LOS CASOS DETECTADOS POSITIVOS		
Remisión a la unidad clínica de seguimiento desde la obtención del resultado	Intervalo de tiempo entre la fecha de comunicación por parte del laboratorio y la fecha de remisión a la unidad clínica de los casos positivos.	Óptimo / Aceptable: 100 % de los casos se remiten el mismo día de la comunicación del resultado por parte del laboratorio (≤ 1 día).
ETAPA 5: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LOS CASOS EN LA UNIDAD CLÍNICA		
Tiempo de instauración del tratamiento	Tiempo de instauración del tratamiento.	Pendiente de definir para la enfermedad objeto de estudio (HSC).
Diagnóstico definitivo	Porcentaje de casos con diagnóstico definitivo.	Óptimo: el 100 % de los casos tienen diagnóstico definitivo. Aceptable: el 99 % de los casos tienen diagnóstico definitivo.
Seguimiento	Porcentaje de casos en seguimiento.	Óptimo: el 100 % de los casos tienen diagnóstico definitivo. Aceptable: el 99 % de los casos tienen diagnóstico definitivo.
ETAPA 6: COORDINACIÓN Y EVALUACIÓN DEL PROGRAMA DESDE LA ESTRUCTURA DE SALUD PÚBLICA		
Coordinación por la estructura de Salud Pública de cada CC.AA.		Óptimo / Aceptable: Cada CC.AA. e INGESA remite al Programa de Cribado Neonatal del SNS los datos y los indicadores consensuados previamente en el SICN.
Evaluación		Óptimo / Aceptable: El 100 % de las CC.AA. e INGESA planifica y coordina el Programa de Cribado Neonatal haciendo partícipes al resto de profesionales que forman parte de las unidades implicadas. Esta planificación se realiza a través de un sistema específico de información y bajo los criterios de calidad establecidos.
Fuente: Sistema de información del Programa Poblacional de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud.		

4.1 Programas autonómicos: indicadores de calidad para la HSC (etapas 1-3)

CCAA	2016					2017					2018				
	ITTMa	ITFEa	ITL1R	ITR1	ITRF	ITTMa	ITFEa	ITL1R	ITR1	ITRF	ITTMa	ITFEa	ITL1R	ITR1	ITRF
ARAGÓN	P95: 48 P99: 72√	P95: 5 P99: 7	P95: 5 P99: 7	P95: 11 P99: 15	P95: 24 P99: 28	P95: 82 P99: 105	P95: 3√ P99: 5	P95: 3 P99: 4√	P95: 11 P99: 14	P95: 22 P99: 25	P95: 48 P99: 72√	P95: 4√ P99: 5	P95: 5 P99: 6	P95: 9√ P99: 12	P95: 24 P99: 28
CASTILLA Y LEÓN	P95: 72√ P99: 96	P95: 8 P99: 11	NI	NI	NI	P95: 72 P99: 72√	P95: 5 P99: 6	P95: 4√ P99: 20	P95: 9√ P99: 29	P95: 39 P99: 52	P95: 66 P99: 72√	P95: 5 P99: 6	P95: 3√ P99: 5	P95: 9 P99: 10√	P95: 64 P99: 87
CASTILLA LA MANCHA	P95: 72√ P99: 120	P95: 6 P99: 6	P95: 8 P99: 11	P95: 12 P99: 18	P95: 37 P99: 70	P95: 72√ P99: 120	P95: 6 P99: 6	P95: 7 P99: 7	P95: 46 P99: 50	P95: 48 P99: 51	P95: 72 P99: 72√	P95: 4√ P99: 5	P95: 4√ P99: 5	P95: 9 P99: 9√	P95: 23 P99: 23
EXTREMADURA	P95: 71√ P99: 93	P95: 4√ P99: 5	P95: 8 P99: 17	P95: 19 P99: 35	NI	P95: 72√ P99: 94	P95: 2 P99: 3√	NI	NI	NI	P95: 71√ P99: 95	P95: 4√ P99: 5	NI	NI	NI
MADRID	P95: 48 P99: 72√	P95: 4√ P99: 5	P95: 3 P99: 4√	P95: 8 P99: 10√	P95: 9√ P99: 24	P95: 54 P99: 55√	P95: 4√ P99: 5	P95: 3√ P99: 5	P95: 8 P99: 10√	P95: 25 P99: 38	P95: 48 P99: 48√	P95: 4√ P99: 5	P95: 3√ P99: 5	P95: 8 P99: 10√	P95: 40 P99: 51
LA RIOJA	P95: 96 P99: 192	P95: 6 P99: 8	NI	NI	NI	P95: 96 P99: 144	P95: 6 P99: 7	P95: 6 P99: 7	P95: 13 P99: 14	P95: 23 P99: 29	P95: 96 P99: 144	P95: 5 P99: 6	P95: 5 P99: 6	P95: 11 P99: 13	P95: 21 P99: 21

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** ITTM: intervalo de tiempo (en horas) entre la fecha de nacimiento y la fecha de toma de muestra (percentiles 95 y 99); ITFE: intervalo toma muestra y fecha entrada en laboratorio (percentiles 95 y 99); ITL1R: intervalo de tiempo (expresado en días) entre la fecha de recepción en el laboratorio y la comunicación del primer resultado válido. ITR1: intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado por parte del laboratorio sobre primera muestra válida cuando no se solicita segunda muestra; ITRF: intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado final por parte del laboratorio, en los casos en los que se ha solicitado una segunda muestra por resultado dudoso/positivo en la primera muestra; NI: no se han aportado datos al SICN. √: cumple el nivel óptimo; √: cumple el nivel aceptable.

a: dato extraído del informe de evaluación del programa de cribado neonatal del SNS.

Anexo 5. Normativas autonómicas

- Ley 2/2016, de 29 de marzo, de Identidad y Expresión de Género e Igualdad Social y no Discriminación de la Comunidad de Madrid, artículo 15: atención sanitaria a personas intersexuales
- Ley 8/2016, de 30 de mayo, para garantizar los derechos de las lesbianas, gays, trans, bisexuales e intersexuales y para erradicar la LGTBI fobia de Illes Balears, artículo 23: protocolo de atención integral a personas intersexuales.
- Ley Foral 8/2017, de 19 de junio, para la igualdad social de las personas LGCTBI+, artículo 17: protocolo de integral a personas intersexuales.
- Ley 8/2017, de 28 de diciembre, para garantizar los derechos, igualdad de trato y no discriminación de las personas LGTBI y sus familiares en Andalucía, artículo 29: atención sanitaria a personas intersexuales.
- Ley 4/2018, de 19 de abril, de identidad y expresión de género e igualdad social y no discriminación de la Comunidad Autónoma de Aragón, artículo 15: atención sanitaria a personas intersexuales.
- Ley 23/2018, de 29 de noviembre, de igualdad de las personas LGTBI de la Comunidad Valenciana. En su artículo 4.6 incluye en la definición de intersexualidad o diferencias de desarrollo sexual a la HSC (entre otras), en su artículo 49.5 indica que las decisiones de tratamientos que tengan consecuencias irreversibles deben ser pospuestas hasta que la persona que debe ser tratada pueda decidir por sí misma. Esto incluye la cirugía genital y gonadectomías, a menos que exista riesgo para la salud de la persona con variación intersexual, como gónadas con riesgo de malignización o de infecciones, y en su artículo 49.6 indica que en el caso de tratamientos que se ponen en marcha como ensayos clínicos, se informará debidamente de las ventajas e inconvenientes, así como de todas las posibles consecuencias. Esta cuestión se aplicará también en los tratamientos prenatales, como los que se realicen a mujeres embarazadas que anteriormente hayan tenido hijas con hiperplasia suprarrenal congénita.

Anexo 6. Tablas de evidencia

Estudio	Resultado																																						
<p>Cita: Bialk (2019) (13)</p> <p>Lugar: Wisconsin (EUA)</p> <p>Técnica: 1^{er} nivel: Fluoroimmunoensayo con resolución temporal (GSP; PerkinElmerLife) 2^o nivel: LC-MS/MS (Phenomenex Kinetex y espectrómetro AB Sciex API 4500)</p> <p>Toma de muestra: 0 – 7 días (168 h) de vida. RN peso al nacer <2200 g: se repite el cribado a los 14 días de vida (con independencia del 1^{er} resultado).</p> <p>Patología cribada: HSC (21-OHD).</p> <p>Cohorte: 63 725 RN.</p> <p>Periodo estudio: 1 año (No específica).</p> <p>Proceso de análisis: Análisis rutinario del nivel de 17-OHP con FIA (1^{er} nivel). Si 17-OHP > umbral de corte (ajustado por peso al nacer) se realiza prueba 2^o nivel (LC-MS/MS) en un duplicado de la misma muestra.</p> <p>Clasificación de las muestras: Consideran 5 marcadores (3 esteroides y 2 ratios): 17-OHP, 21, 4-A, (17-OHP+21)/F, (17-OHP+4-A)/F.</p> <p>Las muestras se consideran positivas si:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Todos los marcadores >3 desviaciones estándar del punto de corte (derivación urgente y pruebas de confirmación) – Si alguno de los 5 marcadores >10 desviaciones del punto de corte (derivación urgente y pruebas de confirmación) – Si 4 de los 5 marcadores >3 desviaciones del punto de corte (rellamada). <p>Análisis confirmatorios: no análisis molecular.</p>	<p>Algoritmo: Prueba 1^{er} nivel: 17-OHP mediante fluoroimmunoensayo (FIA). Los resultados se interpretan en función del peso al nacer. Prueba 2^o nivel: perfil de esteroides por LS-MS/MS [17-OHP, 21-deoxycortisol (21), 4-androsteno-3,17-diona (4-A)] y ratios asociadas [(17-OHP + 4-A)/F]; (17-OHP+21)/F] estratificadas según peso al nacer y momento de toma de muestra. Puntos de corte ajustados por peso al nacer:</p> <table border="1" data-bbox="666 366 1093 501"> <thead> <tr> <th>Peso (gr)</th> <th>Punto corte (nmol/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤1501</td> <td>≥125 ng/mL (378 nmol/L)</td> </tr> <tr> <td>1501-2500</td> <td>≥64 ng/mL (194 nmol/L)</td> </tr> <tr> <td>>2500</td> <td>≥32 ng/mL (97 nmol/L)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resultados: Rellamadas: 21 (0.032%). 472 RN fueron + en la primera prueba de cribado (0.7 %), y sobre éstos se realizó la prueba de segundo nivel (en un duplicado de la misma tarjeta). 29 RN fueron + a la segunda prueba (6 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> – 8/29 presentaron elevación de los 5 marcadores, se enviaron a confirmación y se confirmaron 5 VP (2 PS y 3 clásicas) y 3FP. – 21/29 presentaron elevación de 4 de los 5 marcadores. Se realizó una nueva toma de muestra (rellamada). En el reanálisis, todas las muestras presentaron nivel 17-OHP (medido con 1^{er} test) normal, por lo que no se aplicó la prueba de 2^o nivel. <table border="1" data-bbox="666 709 1503 776"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>63 725</td> <td>5 (2 PS)</td> <td>1 : 12 745</td> <td>7.85</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="666 788 1607 858"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>63 696</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>24</td> <td>0.038</td> <td>100</td> <td>99.96</td> <td>17.2</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Periodo de seguimiento: 1 año</p> <p>Descripción: Tras la implementación de la prueba de 2^o nivel se observó una reducción del porcentaje de FP y una mejora del VPP:</p> <ul style="list-style-type: none"> – FP: tras la prueba de 1^{er} nivel (FIA) el porcentaje de FP fue del 0.73% (467) y se redujo al 0.038% tras el test de 2^o nivel (LC-MS/MS). Reducción del número del FP del 95%. – VPP: tras la prueba de 1^{er} nivel el VPP fue del 1% (5/467) y aumentó al 17 % tras la aplicación de la prueba de 2^o nivel 	Peso (gr)	Punto corte (nmol/L)	≤1501	≥125 ng/mL (378 nmol/L)	1501-2500	≥64 ng/mL (194 nmol/L)	>2500	≥32 ng/mL (97 nmol/L)	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC	63 725	5 (2 PS)	1 : 12 745	7.85	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC	63 696	5	0	24	0.038	100	99.96	17.2	100
Peso (gr)	Punto corte (nmol/L)																																						
≤1501	≥125 ng/mL (378 nmol/L)																																						
1501-2500	≥64 ng/mL (194 nmol/L)																																						
>2500	≥32 ng/mL (97 nmol/L)																																						
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																			
HSC	63 725	5 (2 PS)	1 : 12 745	7.85																																			
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
HSC	63 696	5	0	24	0.038	100	99.96	17.2	100																														
<p>17-OHP: 17-hidroxiprogesterona; 4-A: 4-androsteno-3,17-diona; 21: 21-deoxycortisol; 21-OHD: 21-α-hidroxilasa; EUA: Estado Unidos de América; F: cortisol, FIA: Fluoroimmunoensayo; HSC: Hiperplasia Suprarrenal Congénita; PS: pérdida salina; VS: virilizante simple; NC: no clásica.</p>																																							

Estudio	Resultado																														
<p>Cita: Gong (2019) (14)</p> <p>Lugar: Beijing (China)</p> <p>Técnica: Fluoroinmunoensayo con resolución temporal (AutoDELFIA Perkin Elmer), (Kit 17-OHP Perkin Elmer).</p> <p>Toma de muestra: 72 h – 7 días de vida.</p> <p>Patología cribada: HSC (21-OHD)</p> <p>Cohorte: 44 360 RN.</p> <p>Periodo estudio: Jul 2014 - Abr 2018.</p> <p>Proceso de análisis: Si 17-OHP supera el umbral de corte se realiza una rellamada. Si repite el + se realizan pruebas de confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: 17-OHP > 30 nmol/L</p> <p>Análisis confirmatorios: Pruebas de laboratorio y sintomatología presente (pérdida de peso, dificultades alimentación, pigmentación piel y genitales atípicos) y análisis molecular.</p>	<p>Puntos de corte: 17-OHP > 30 nmol/L (aplicable a RN prematuros y a término).</p> <p>Resultados: Rellamadas: 203 (0,458%). 280 RN fueron + al test inicial. Se realizaron 203 rellamadas y se confirmaron 6 casos de HSC (5 PS y 1 VS). Se producen 77 RN pérdidas en las rellamadas (pérdida de seguimiento, por no dar consentimiento o por cambio de región).</p> <table border="1" data-bbox="669 438 1521 526"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>44 360</td> <td>6 (5 PS, 1 VS)</td> <td>1 : 7 393</td> <td>13.52</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="669 546 1612 612"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>44 360</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>197</td> <td>0.44</td> <td>100</td> <td>99.55</td> <td>2.96</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Los autores justifican el elevado número de FP por la falta de puntos de corte ajustados por edad gestacional. Para reducir el número de FP sugieren ajustar el umbral de corte para los RN prematuros y bajo peso al nacer en > 50 nmol/L. Durante la realización del estudio no encuentran ningún FN, aunque indican que pudo ser debido al pequeño tamaño muestral o a la ausencia de sintomatología durante las etapas iniciales de la enfermedad.</p> <p>Periodo de seguimiento: estudio piloto de 4 años (programa voluntario en el que participan 14 instituciones).</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – HSC: se confirmaron 6 casos de HSC clásica (3 niños y 3 niñas) que incluyeron 5 formas con pérdida salina y 1 virilizante simple. <p>Las características de los casos de HSC confirmados incluyen: embarazo a término, parto vaginal, peso al nacer entre 3 000 g – 4 040 g, no consanguinidad entre los padres, sin historia genética familiar, valor inicial 17-OHP en la prueba entre 53.5 nmol/L y 996 nmol/L, valores de 17-OHP en el retest entre 181 nmol/L y 956 nmol/L. Todos los pacientes recibieron tratamiento inmediato con glucocorticoides y mineralocorticoides, tras un seguimiento de 13-26 meses todos los RN presentaron un desarrollo normal en términos de estatura y ganancia de peso (1 pérdida en el seguimiento). 2 de las niñas fueron sometidas a cirugía genital reconstructiva.</p> <ul style="list-style-type: none"> – El análisis genético identificó 5 mutaciones patogénicas: c.293-13C/A>G(IVS2-13C/A>G)(las más frecuente en Beijing), c.518T>A(I173N) y C.955C>T(p.Q319), c.1069C>T(R357W) y c.293dupT. 	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC	44 360	6 (5 PS, 1 VS)	1 : 7 393	13.52	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC	44 360	6	0	197	0.44	100	99.55	2.96	100
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																											
HSC	44 360	6 (5 PS, 1 VS)	1 : 7 393	13.52																											
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																						
HSC	44 360	6	0	197	0.44	100	99.55	2.96	100																						

Estudio	Resultado																																																				
<p>Cita: Kopacek (2019; 2017) (15, 31, 96)</p> <p>Lugar: Rio Grande (Brasil)</p> <p>Técnica: Fluoroinmunoensayo con resolución temporal (GSP; Neonatal Kit 17-OHP PerkinElmer).</p> <p>Toma de muestra: 3 – 5 día de vida (mediana: 5 [2-3] días).</p> <ul style="list-style-type: none"> – RN pre-término cuyas madres recibieron GC al final del embarazo (últimos 15 días antes del parto): rellamada a los 15 días de vida para obtención 2ª muestra. <p>Patología cribada: HSC (21-OHD).</p> <p>Cohorte: 104 737 RN (2014 – 2015) 217 965 RN (2014 – 2016)</p> <p>Periodo estudio: May 2014 - Abr 2016.</p> <p>Proceso de análisis: Si el nivel de 17-OHP supera el umbral de corte, se deriva de inmediato a confirmación (> dos veces P99) o se obtiene una segunda muestra (>P99 y < 2 veces P99). Si repite el positivo en el reanálisis se deriva a confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras</p> <ul style="list-style-type: none"> – 17-OHP ≥ 2 veces P99: altamente sospechosa, derivación a confirmación diagnóstica. – 17-OHP $\geq P99$ y ≤ 2 veces P99: se obtiene 2ª muestra. Si repite valor >P99 se deriva a confirmación. Si se observa una reducción del 20% se realiza seguimiento hasta normalización o definición diagnóstica. – 17-OHP $\leq P99$: muestra normal. <p>Análisis confirmatorios: Evaluación clínica signos de crisis de pérdida salina, virilización externa de genitales en las niñas, determinaciones analíticas en suero (17-OHP, cortisol, androsterona, testosterona, Na y K) y estudio de genotipado <i>CTP21A2</i> (SNaPshot).</p>	<p>Puntos de corte ajustados por el peso al nacer (P_{99}):</p> <table border="1" data-bbox="669 142 1051 312"> <thead> <tr> <th>Peso (gr)</th> <th>Punto corte (ng/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 1500</td> <td>≥ 110.4 ng/mL</td> </tr> <tr> <td>1501-2000</td> <td>≥ 43.0 ng/mL</td> </tr> <tr> <td>2001-2500</td> <td>≥ 28.2 ng/mL</td> </tr> <tr> <td>≥ 2500</td> <td>≥ 15.1 ng/mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resultados: Retest: 514 (0,49%) (mediana 19 [8-51] días de vida). Antes de repetir el análisis fallecen 21 RN, por lo que solo se reanalizan 493 muestras. 117 muestras repitieron el positivo y se derivaron a confirmación, diagnosticándose 8 casos de enfermedad.</p> <p>Durante los dos primeros años de la implantación del cribado de la HSC, se identificaron 15 casos de enfermedad (9 niñas y 6 niños), 12 por pérdida salina, 3 virilizante simple y 5 no clásicas.</p> <table border="1" data-bbox="669 496 1597 589"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC (2014 -2016)</td> <td>217 965</td> <td>15 (12 PS, 3 VS)</td> <td>1 : 14 531</td> <td>6.88</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="669 609 1707 706"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC (2014 – 2015)</td> <td>104 737</td> <td>-</td> <td>8</td> <td>-</td> <td>485</td> <td>0.463</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1.6</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Periodo de seguimiento: 24 meses.</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Primer año del programa (May 2014 – Abr 2015): se cribaron 104 737 RN y se confirmaron 8 casos de HSC en 4 niños y 4 niñas, 6 por pérdida salina y 2 virilizante simple. Ninguna de las 4 niñas tuvo diagnóstico clínico antes del cribado: la primera presentó ambigüedad genital de causa desconocida, la segunda se clasificó inicialmente como varón y, en las restantes, no se reconoció la clitoromegalia. <p>Se registraron 2 fallecimientos: por complicaciones asociadas a graves malformaciones y por acidosis metabólica e hiponatremia. En uno de ellos el cribado no se realizó hasta los 38 días de vida. Por otra parte, 21 RN que dieron + en el primer análisis fallecieron antes de realizar el reanálisis (la prematuridad extrema fue la causa más frecuente).</p>											Peso (gr)	Punto corte (ng/mL)	≤ 1500	≥ 110.4 ng/mL	1501-2000	≥ 43.0 ng/mL	2001-2500	≥ 28.2 ng/mL	≥ 2500	≥ 15.1 ng/mL	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC (2014 -2016)	217 965	15 (12 PS, 3 VS)	1 : 14 531	6.88	ECM	Población	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC (2014 – 2015)	104 737	-	8	-	485	0.463	-	-	1.6	-
Peso (gr)	Punto corte (ng/mL)																																																				
≤ 1500	≥ 110.4 ng/mL																																																				
1501-2000	≥ 43.0 ng/mL																																																				
2001-2500	≥ 28.2 ng/mL																																																				
≥ 2500	≥ 15.1 ng/mL																																																				
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																	
HSC (2014 -2016)	217 965	15 (12 PS, 3 VS)	1 : 14 531	6.88																																																	
ECM	Población	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																											
HSC (2014 – 2015)	104 737	-	8	-	485	0.463	-	-	1.6	-																																											

Estudio	Resultado																																																										
<p>Cita: Pode-Shakked (2019) (16)</p> <p>Lugar: Israel (Tel Aviv) Programa Nacional</p> <p>Técnica: Fluoroinmunoensayo con resolución temporal (AutoDELFIA® Neonatal Kit (PerkinElmer).</p> <p>Toma de muestra: 36 – 72 horas de vida. – RN hospitalizados: 2ª toma muestra a los 7 días de vida.</p> <p>Patología cribada: HSC (cualquier variante)</p> <p>Cohorte: 1 378 132 RN</p> <p>Periodo estudio: Ene 2008 - Dic 2017.</p> <p>Proceso de análisis: No detalla.</p> <p>Clasificación de las muestras: Si muestra supera el umbral de corte se realiza rellamada. Si en la rellamada se observa una reducción superior al 30% en RN ≤2500 gr, o menos de 70 o 35 nmol/L en RN >2500 gr la muestra se considera normal.</p> <p>Análisis confirmatorios: No específica</p>	<p>Puntos de corte 17-OHP ajustados por el peso al nacer y edad gestacional:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso (gr)</th> <th>Edad Gestacional (sem)</th> <th>Punto corte (nmol/L) (reanálisis)</th> <th>Punto corte (nmol/L) (derivación inmediata)</th> <th>Rellamada normal si:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤2500</td> <td><32</td> <td>>180</td> <td></td> <td rowspan="3">Reducción >30% (respecto muestra previa)</td> </tr> <tr> <td>≤2500</td> <td>≥32 pero ≤36</td> <td>>105</td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤2500</td> <td>>36 o desconocido</td> <td>>85</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>2500</td> <td>≤37</td> <td>>70</td> <td>90</td> <td><70</td> </tr> <tr> <td>>2500</td> <td>>37 o desconocido</td> <td>>35^a</td> <td>90</td> <td><35</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: en 2013 reducen el umbral de corte de >40 a >35.</p> <p>Resultados: Rellamadas: 437 (0,03%).</p> <p>497 muestras resultaron positivas, de las cuales 42 se enviaron directamente a confirmación diagnóstica y del resto se obtuvo una segunda muestra. Se identificaron 88 casos de HSC (57% niños y 43% niñas). Del total de casos, 84 se identificaron a través del cribado: 59 PS, 9 VS, 1 deficiencia 11β-hidrolasa, 2 deficiencia 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 5 HSC no clásica y 12 desconocido. Se registraron 4 FN: tres niñas que presentaron genitales ambiguos y un niño que se diagnosticó en base a historia familiar positiva. Los 4 RN presentaron HSC VS. En base a estos resultados, en 2013 reducen el umbral de corte.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>1 378 132</td> <td>72 (59 PS, 13 VS)</td> <td>1 : 19 140</td> <td>5,22</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>1 377 635</td> <td>68</td> <td>4</td> <td>425</td> <td>0.030</td> <td>94.44</td> <td>99.96</td> <td>13.68</td> <td>99.99</td> </tr> </tbody> </table> <p>Periodo de seguimiento: 10 años.</p> <p>Descripción de los casos: Se identificaron 88 casos de HSC 57% niños y 43% niñas). Del total de casos, 84 se identificaron a través del cribado: 59 RN PS, 9 VS, 1 deficiencia 11β-hidrolasa, 2 deficiencia 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 5 HSC no clásica y 12 desconocido.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Niños: de los 50 casos identificados, 43 (86%) casos se diagnosticaron en base a los resultados del cribado y 7 (14%) antes de obtener los resultados de la prueba (5 por historia familiar). – Niñas: de los 38 casos, 25 se reconocieron al nacer por la presencia de genitales ambiguos, 4 asignación de sexo incorrecto, 4 diagnosticadas en base a historia familiar y 5 en base a los resultados de la prueba de cribado (2 HSC no clásica, 1 HSC 11β y dos desconocidas). 	Peso (gr)	Edad Gestacional (sem)	Punto corte (nmol/L) (reanálisis)	Punto corte (nmol/L) (derivación inmediata)	Rellamada normal si:	≤2500	<32	>180		Reducción >30% (respecto muestra previa)	≤2500	≥32 pero ≤36	>105		≤2500	>36 o desconocido	>85		>2500	≤37	>70	90	<70	>2500	>37 o desconocido	>35 ^a	90	<35	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC	1 378 132	72 (59 PS, 13 VS)	1 : 19 140	5,22	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC	1 377 635	68	4	425	0.030	94.44	99.96	13.68	99.99
Peso (gr)	Edad Gestacional (sem)	Punto corte (nmol/L) (reanálisis)	Punto corte (nmol/L) (derivación inmediata)	Rellamada normal si:																																																							
≤2500	<32	>180		Reducción >30% (respecto muestra previa)																																																							
≤2500	≥32 pero ≤36	>105																																																									
≤2500	>36 o desconocido	>85																																																									
>2500	≤37	>70	90	<70																																																							
>2500	>37 o desconocido	>35 ^a	90	<35																																																							
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																							
HSC	1 378 132	72 (59 PS, 13 VS)	1 : 19 140	5,22																																																							
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																		
HSC	1 377 635	68	4	425	0.030	94.44	99.96	13.68	99.99																																																		

Estudio	Resultado																																																																																																								
<p>Cita: Van der Linde (2019) (17)</p> <p>Lugar: Holanda (Países Bajos)</p> <p>Técnica: Inmunoensayo de fluorescencia automatizado (AutoDELFIA® o GSP, PerkinElmer).</p> <p>Toma de muestra: 3 – 7 día de vida.</p> <p>RN prematuro definido como RN ≤36 semanas o peso al nacer ≤2500 g.</p> <p>Patología cribada: 19 ECM, incluyendo HSC.</p> <p>Cohorte: 2 235 931 RN (participación 99.7 %)</p> <p>Periodo estudio: Ene 2002 - Dic 2013.</p> <p>Proceso de análisis: Todos los RN con resultado + en la 1ª muestra se derivan directamente. En caso de obtener un resultado no concluyente se toma una 2ª muestra (rellamada) dentro de los 7 días tras la 1ª.</p> <p>Clasificación de las muestras: Estratificadas según edad gestacional y en caso de no conocerla, según peso al nacer.</p> <p>Análisis confirmatorios: Examen físico y bioquímico (nivel de sodio y potasio en sangre y orina, glucosa, renina, hormona adrenocorticotrópica, perfil de esteroides con LC-MS/MS (17-OHP, androstenediona y 21-deoxicortisol), análisis genético <i>CYP21A2</i> en su caso.</p>	<p>Puntos de corte 17-OHP ajustados por edad gestacional. En caso de no conocer la edad gestacional se utiliza el peso al nacer:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Edad Gestacional (sem)</th> <th rowspan="2">Peso (gr)</th> <th colspan="5">Punto corte (nmol/L)</th> </tr> <tr> <th>0-24</th> <th>25-54</th> <th>55-104</th> <th>105-199</th> <th>≥200</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤33+0</td> <td>≤2100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>No concluyente</td> </tr> <tr> <td>33+1 – 35+0</td> <td>2101-2500</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>No concluyente</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>35+1 – 36+0</td> <td>2501-2700</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>No concluyente</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>≥36+1</td> <td>≥2701</td> <td>-</td> <td>No concluyente</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table> <p>Umbral de corte para el segundo cribado (tras rellamada):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Edad Gestacional (sem)</th> <th rowspan="2">Peso (gr)</th> <th colspan="4">Punto corte (nmol/L)</th> </tr> <tr> <th>0-24</th> <th>25-54</th> <th>55-104</th> <th>≥105</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤33+0</td> <td>≤2100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>+ (GA) / - (peso)</td> </tr> <tr> <td>33+1 – 35+0</td> <td>2101-2500</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>+ (GA) / - (peso)</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>35+1 – 36+0</td> <td>2501-2700</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>≥36+1</td> <td>≥2701</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resultados: Rellamadas: 1727 (0,07%). 479 RN obtuvieron un resultado + confirmándose 133 casos de HSC: 114 PS (73 niños y 41 niñas), 14 VS (10 niños y 4 niñas) y 5 No Clásicas (1 niños y 4 niñas). Hubo 17 pérdidas que no fueron confirmadas. El 30 % de los FP se debieron a la prematuridad al nacer: 106 prematuros fueron + pero solo en 4 se confirmó el diagnóstico (2 PS y 2 VS). Para las formas de HSC PS, la sensibilidad fue del 100 %, la especificidad del 99.98 % y el VPP del 24.7 % y no hubo ningún caso perdido ni FN. Combinado las formas clásicas PS + VS, el VPP obtenido fue del 27.7 %. Durante el seguimiento se identificaron 4 FN, todos ellos con HSC VS.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>2 235 931</td> <td>132 (114 PS, 18 VS)</td> <td>1 : 16 938</td> <td>5.90</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>2 235 448</td> <td>128</td> <td>4</td> <td>351</td> <td>0.016</td> <td>96.96</td> <td>99.98</td> <td>26.7</td> <td>99.99</td> </tr> </tbody> </table> <p>Periodo de seguimiento: 11 años.</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – PS: ningún caso perdido. De los 114 casos de HSC PS, el 62 % (71/114) fueron detectados por cribado y el 29 % (33/104) por clínica; y por sexos el 36 % fueron niñas (41/114) y el 64 % niños (73/114). La mayoría de los niños se detectaron por cribado (57 vs 10) mientras que, entre las niñas la mayoría fueron detectadas por clínica (23 vs 14) antes de conocer los resultados del cribado. En total 33 RN se identificaron por clínica antes de obtener los resultados de la prueba (10 niños y 23 niñas) por presentar genitales ambiguos (20 niñas), crisis salina (2 niños), diagnóstico prenatal (2 niños y 3 niñas), hiperpigmentación del escroto (1 niño) e historia familiar (3 niños). 	Edad Gestacional (sem)	Peso (gr)	Punto corte (nmol/L)					0-24	25-54	55-104	105-199	≥200	≤33+0	≤2100	-	-	-	-	No concluyente	33+1 – 35+0	2101-2500	-	-	-	No concluyente	+	35+1 – 36+0	2501-2700	-	-	No concluyente	+	+	≥36+1	≥2701	-	No concluyente	+	+	+	Edad Gestacional (sem)	Peso (gr)	Punto corte (nmol/L)				0-24	25-54	55-104	≥105	≤33+0	≤2100	-	-	-	+ (GA) / - (peso)	33+1 – 35+0	2101-2500	-	-	+ (GA) / - (peso)	+	35+1 – 36+0	2501-2700	-	+	+	+	≥36+1	≥2701	-	+	+	+	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC	2 235 931	132 (114 PS, 18 VS)	1 : 16 938	5.90	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC	2 235 448	128	4	351	0.016	96.96	99.98	26.7	99.99
Edad Gestacional (sem)	Peso (gr)			Punto corte (nmol/L)																																																																																																					
		0-24	25-54	55-104	105-199	≥200																																																																																																			
≤33+0	≤2100	-	-	-	-	No concluyente																																																																																																			
33+1 – 35+0	2101-2500	-	-	-	No concluyente	+																																																																																																			
35+1 – 36+0	2501-2700	-	-	No concluyente	+	+																																																																																																			
≥36+1	≥2701	-	No concluyente	+	+	+																																																																																																			
Edad Gestacional (sem)	Peso (gr)	Punto corte (nmol/L)																																																																																																							
		0-24	25-54	55-104	≥105																																																																																																				
≤33+0	≤2100	-	-	-	+ (GA) / - (peso)																																																																																																				
33+1 – 35+0	2101-2500	-	-	+ (GA) / - (peso)	+																																																																																																				
35+1 – 36+0	2501-2700	-	+	+	+																																																																																																				
≥36+1	≥2701	-	+	+	+																																																																																																				
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																																																					
HSC	2 235 931	132 (114 PS, 18 VS)	1 : 16 938	5.90																																																																																																					
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																																																																
HSC	2 235 448	128	4	351	0.016	96.96	99.98	26.7	99.99																																																																																																

Estudio	Resultado																																																															
<p>Cita: DGNS Alemania (2019) (18)</p> <p>Lugar: Alemania (Programa Nacional)</p> <p>Técnica: Fluoroimmunoensayo a tiempo resuelto (AutoDELFIA, AutoDELFIA Kit B024, DELFIA y GSP)</p> <p>Toma de muestra: 36 – 72 horas de vida (idealmente entre 36 y 48 h)</p> <p>– RN 36 horas de vida o <32 sem) se repite el cribado con independencia del 1^{er} resultado.</p> <p>Patología cribada: HSC (incluida en 7 regiones)</p> <p>Cohorte: 113 099 RN (cobertura 31.01 %)</p> <p>Período estudio: 2014 - 2018.</p> <p>Proceso de análisis: El cribado de la HSC lo realizan 13 laboratorios, la mayoría utilizan FIA para determinar 17-OHP y 7 añaden MS/SM como prueba de segundo nivel, en la que determinan 17-OHP, y perfil de esteroides (cortisol, androstenediona, 11-deoxicortisol y 21-deoxicortisol) (informe 2012).</p> <p>Clasificación de las muestras: No detalla</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis en plasma del nivel de 17-OHP, de esteroides en plasma y orina y análisis molecular.</p>	<p>Puntos de corte 17-OHP: los laboratorios de cribado estratifican los umbrales de corte en función de la edad gestacional y/o peso al nacer, pero no los detalla.</p> <p>Resultados:</p> <p>2014: 0.32 % rellamadas (la mayor de todas las enfermedades incluidas): 1546 rellamadas en RN \geq36 horas y \geq32 sem (0.22 %); 264 en RN <36 horas (2.46 %); 467 en RN <32 sem (5.35 %). Identifican 45 casos de HSC y 1 pérdidas que no pudieron ser confirmadas.</p> <p>2015: 1669 (0.34 %) rellamadas (la mayor de todas las enfermedades incluidas): 1669 rellamadas en RN \geq36 horas y \geq32 sem (0.23 %); 217 en RN <36 horas (2.74 %); 624 en RN <32 sem (6.87 %). Identifican 36 casos de HSC y 2 pérdidas que no pudieron ser confirmadas.</p> <p>2016: 1772 (0.23 %) rellamadas (la mayor de todas las enfermedades incluidas): 1119 rellamadas en RN \geq36 horas y \geq32 sem (0.15 %); 228 en RN <36 horas (2.72 %); 425 en RN <32 sem (4.67 %). Identifican 54 casos de HSC y 2 pérdidas que no pudieron ser confirmadas.</p> <p>2017: 1881 (0.24 %) rellamadas (la mayor de todas las enfermedades cribadas): 1072 rellamadas en RN \geq36 horas y \geq32 sem (0.14 %); 343 en RN <36 horas (4.20 %); 466 en RN <32 sem (4.94 %). Identifican 48 casos de HSC (incluyendo uno de deficiencia 11-βOH) y 7 pérdidas que no pudieron ser confirmadas.</p> <p>El intervalo de tiempo entre que se recoge la muestra y se informa de un resultado sospechoso no debe superar las 72 horas.</p> <p>En 2015 registran 2 FN, pero se desconoce a qué laboratorio pertenece y el método utilizado (un nivel o dos niveles).</p> <table border="1" data-bbox="669 681 1597 782"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC (2014-2017)</td> <td>2 604 344</td> <td>165</td> <td>1: 15 783</td> <td>6.33</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="669 801 1681 1005"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HSC</th> <th colspan="4">Cribado en 1 etapa (FIA)</th> <th colspan="4">Cribado en 2 etapas (FIA + MS/MS)</th> </tr> <tr> <th>Población</th> <th>Rellamadas</th> <th>% Rellamadas</th> <th>VP</th> <th>Población</th> <th>Rellamadas</th> <th>% Rellamadas</th> <th>VP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2017</td> <td>341 479</td> <td>1 446</td> <td>0.423</td> <td>13</td> <td>445 100</td> <td>415</td> <td>0.093</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>2016</td> <td>320 993</td> <td>1 510</td> <td>0.470</td> <td>27</td> <td>462 880</td> <td>262</td> <td>0.056</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>2015</td> <td>317 396</td> <td>2 323</td> <td>0.731</td> <td>18</td> <td>421 468</td> <td>187</td> <td>0.044</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>2014</td> <td>494 870</td> <td>2 068</td> <td>0.417</td> <td>28</td> <td>221 626</td> <td>209</td> <td>0.094</td> <td>17</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nota: se desconoce el número de rellamadas que se enviaron a confirmación diagnóstica, b: en 2015 registran 2 FN, pero se desconoce a qué laboratorio pertenece y proceso de cribado (un nivel o dos niveles). En 2014 y 2015 solo dos laboratorios utilizaron la LC-MS/MS como prueba de segundo nivel, en 2016 la utilizan 7 laboratorios y 2017 se reducen a 6 laboratorios.</p>	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC (2014-2017)	2 604 344	165	1: 15 783	6.33	HSC	Cribado en 1 etapa (FIA)				Cribado en 2 etapas (FIA + MS/MS)				Población	Rellamadas	% Rellamadas	VP	Población	Rellamadas	% Rellamadas	VP	2017	341 479	1 446	0.423	13	445 100	415	0.093	35	2016	320 993	1 510	0.470	27	462 880	262	0.056	27	2015	317 396	2 323	0.731	18	421 468	187	0.044	18	2014	494 870	2 068	0.417	28	221 626	209	0.094	17
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																												
HSC (2014-2017)	2 604 344	165	1: 15 783	6.33																																																												
HSC	Cribado en 1 etapa (FIA)				Cribado en 2 etapas (FIA + MS/MS)																																																											
	Población	Rellamadas	% Rellamadas	VP	Población	Rellamadas	% Rellamadas	VP																																																								
2017	341 479	1 446	0.423	13	445 100	415	0.093	35																																																								
2016	320 993	1 510	0.470	27	462 880	262	0.056	27																																																								
2015	317 396	2 323	0.731	18	421 468	187	0.044	18																																																								
2014	494 870	2 068	0.417	28	221 626	209	0.094	17																																																								

Estudio	Resultado																																																																																																																						
<p>Cita: NBS Italia (2019) (19, 87)</p> <p>Lugar: Italia (Programa Nacional)</p> <p>Técnica: Fluoroinmunoensayo a tiempo resuelto (GSP®) Segundo nivel: LC-MS/MS (solo 1 laboratorio)</p> <p>Toma de muestra: 48 – 72 horas de vida</p> <p>Patología cribada: HSC (incluida en 7 regiones)</p> <p>Cohorte: 113 099 RN (cobertura 31.01 %)</p> <p>Período estudio: 2016 - 2018.</p> <p>Proceso de análisis: No detalla</p> <p>El cribado de la HSC lo realizan 4 laboratorios que cubren 6 regiones: Boloña (Emilia Romagna y San Marino), Torino (Piemonte, Valle D'Aosta), Verona (Veneto, P.A. Bolzano) y Pavoda (Friuli Venezia Giulia, P.A. Trento). Tres de ellos realizan el cribado mediante fluoroinmunoensayo a tiempo resuelto y el cuarto (Verona), desde el 2016, aplica LC-MS/MS como prueba de segundo nivel en la que determina la concentración de 17-OHP y el perfil de hormonas (4-androstenediona, cortisol, 11-deoxicortisol y 21-deoxicortisol).</p> <p>Clasificación de las muestras: No detalla</p> <p>Análisis confirmatorios: No detalla</p>	<p>Puntos de corte 17-OHP: 4 laboratorios estratifican los puntos de corte en función de la edad gestacional y en uno en base al peso al nacer.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Área geográfica de competencia</th> <th>Edad gestacional</th> <th>Umbral 17-OHP (nmol/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Boloña</td> <td>≥36</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td><35</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Torino</td> <td>>35+1</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>≥37</td> <td>23.2^a</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Pavoda</td> <th>Peso al nacer (g)</th> <th>Umbral 17-OHP (nmol/L)</th> </tr> <tr> <td><1250</td> <td>123.3</td> </tr> <tr> <td>1251 - 2249</td> <td>82.2</td> </tr> <tr> <td>>2250</td> <td>24.66</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: valor de decisión para realizar prueba de segundo nivel (17-OHP y hormonas).</p> <p>Resultados: Entre 2016 y 2018, combinando ambos protocolos de cribado (1 y 2 niveles) se identificaron un total de 19 HSC clásica (7 PS, 15 VS), mostrando una incidencia global de 1:26 305 RN. Además, se identificó un caso de HSC no clásica y otro que no fue clasificado.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC (2016-2018)</td> <td>499 799</td> <td>19 (7 PS, 15 VS)</td> <td>1: 26 305</td> <td>3.80</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Método FIA</td> </tr> <tr> <td>HSC (2016)</td> <td>156 318</td> <td>6 (2 PS, 4 VS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HSC (2017)</td> <td>152 572</td> <td>5 (1 PS, 4 VS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HSC (2018)</td> <td>72 601</td> <td>3 (2 PS, 1 VS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TOTAL</td> <td>381 491</td> <td>14 (5 PS, 9 VS)</td> <td>1: 27 249</td> <td>3.66</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Método FIA y LC-MS/MS (segundo nivel)</td> </tr> <tr> <td>HSC (2016)</td> <td>37 053</td> <td>1 (1 VS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HSC (2017)</td> <td>40 757</td> <td>2 (2 PS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HSC (2018)</td> <td>40 498</td> <td>2 (2 VS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TOTAL</td> <td>118 308</td> <td>5 (2 PS, 3 VS)</td> <td>1: 23 661</td> <td>4.22</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM (2018)</th> <th>Población</th> <th>Derivados</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC (FIA)</td> <td>72 601</td> <td>50</td> <td>NI</td> <td>3</td> <td>NI</td> <td>47</td> <td>0.064</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>6.0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>HSC (FIA, MS/MS)</td> <td>40 498</td> <td>69</td> <td>NI</td> <td>2</td> <td>NI</td> <td>67</td> <td>0.165</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>2.89</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>En la tabla se recogen los datos del año 2018 por ser el que detalla mayor número de datos.</p>	Área geográfica de competencia	Edad gestacional	Umbral 17-OHP (nmol/L)	Boloña	≥36	18	<35	70	Torino	>35+1	12	≥37	23.2 ^a	Pavoda	Peso al nacer (g)	Umbral 17-OHP (nmol/L)	<1250	123.3	1251 - 2249	82.2	>2250	24.66	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC (2016-2018)	499 799	19 (7 PS, 15 VS)	1: 26 305	3.80	Método FIA					HSC (2016)	156 318	6 (2 PS, 4 VS)			HSC (2017)	152 572	5 (1 PS, 4 VS)			HSC (2018)	72 601	3 (2 PS, 1 VS)			TOTAL	381 491	14 (5 PS, 9 VS)	1: 27 249	3.66	Método FIA y LC-MS/MS (segundo nivel)					HSC (2016)	37 053	1 (1 VS)			HSC (2017)	40 757	2 (2 PS)			HSC (2018)	40 498	2 (2 VS)			TOTAL	118 308	5 (2 PS, 3 VS)	1: 23 661	4.22	ECM (2018)	Población	Derivados	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC (FIA)	72 601	50	NI	3	NI	47	0.064	-	-	6.0	-	HSC (FIA, MS/MS)	40 498	69	NI	2	NI	67	0.165	-	-	2.89	-
Área geográfica de competencia	Edad gestacional	Umbral 17-OHP (nmol/L)																																																																																																																					
Boloña	≥36	18																																																																																																																					
	<35	70																																																																																																																					
Torino	>35+1	12																																																																																																																					
	≥37	23.2 ^a																																																																																																																					
Pavoda	Peso al nacer (g)	Umbral 17-OHP (nmol/L)																																																																																																																					
	<1250	123.3																																																																																																																					
	1251 - 2249	82.2																																																																																																																					
>2250	24.66																																																																																																																						
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																																																																			
HSC (2016-2018)	499 799	19 (7 PS, 15 VS)	1: 26 305	3.80																																																																																																																			
Método FIA																																																																																																																							
HSC (2016)	156 318	6 (2 PS, 4 VS)																																																																																																																					
HSC (2017)	152 572	5 (1 PS, 4 VS)																																																																																																																					
HSC (2018)	72 601	3 (2 PS, 1 VS)																																																																																																																					
TOTAL	381 491	14 (5 PS, 9 VS)	1: 27 249	3.66																																																																																																																			
Método FIA y LC-MS/MS (segundo nivel)																																																																																																																							
HSC (2016)	37 053	1 (1 VS)																																																																																																																					
HSC (2017)	40 757	2 (2 PS)																																																																																																																					
HSC (2018)	40 498	2 (2 VS)																																																																																																																					
TOTAL	118 308	5 (2 PS, 3 VS)	1: 23 661	4.22																																																																																																																			
ECM (2018)	Población	Derivados	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																																																																												
HSC (FIA)	72 601	50	NI	3	NI	47	0.064	-	-	6.0	-																																																																																																												
HSC (FIA, MS/MS)	40 498	69	NI	2	NI	67	0.165	-	-	2.89	-																																																																																																												

Estudio	Resultado																														
<p>Cita: NBS Nueva Zelanda (2019) (20)</p> <p>Lugar: Nueva Zelanda (Programa Nacional)</p> <p>Técnica: No indica</p> <p>Toma de muestra: 48 – 72 horas de vida</p> <p>Patología cribada: 23 en total (incluyendo HSC)</p> <p>Cohorte: 293 002 RN (cobertura 99 %)</p> <p>Período estudio: 2014 - 2018.</p> <p>Proceso de análisis: No detalla. (asumimos que no utiliza prueba de segundo nivel).</p> <p>Clasificación de las muestras: No detalla</p> <p>Análisis confirmatorios: No detalla</p>	<p>Puntos de corte 17-OHP: No informa.</p> <p>Resultados: El programa recomienda que la notificación, por parte del laboratorio a la unidad de seguimiento de los casos positivos críticos se realice en 2 días y el de los RN + no críticos (<i>borderline</i> y/o segundas muestras) en un máximo de 7 días. Se identificaron 3 positivos críticos, pero solo 2 se notificaron en el plazo establecido de 2 días, y 120 positivos no críticos que se notificaron en el plazo acordado el 98 % (118/120).</p> <p>La edad recomendada de inicio de tratamiento se establece en 10 días para los RN críticos y en 28 para los no críticos. Los tres casos críticos iniciaron tratamiento en el plazo establecido.</p> <table border="1" data-bbox="669 618 1603 685"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>293 002</td> <td>6</td> <td>1 : 48 833</td> <td>2.04</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="669 706 1688 773"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>292 778</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>218</td> <td>0.074</td> <td>100</td> <td>99.9</td> <td>2.7</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC	293 002	6	1 : 48 833	2.04	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC	292 778	6	0	218	0.074	100	99.9	2.7	100
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																											
HSC	293 002	6	1 : 48 833	2.04																											
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																						
HSC	292 778	6	0	218	0.074	100	99.9	2.7	100																						

Estudio	Resultado																														
<p>Cita: Hinojosa-Trejo (2018) (21)</p> <p>Lugar: México</p> <p>Técnica: Fluoroinmunoensayo a tiempo resuelto (GSP, PerkinElmer)</p> <p>Toma de muestra: Entre <3 días >5 días (78.2 % entre 3-5 días)</p> <p>Patología cribada: HSC</p> <p>Cohorte: 1 263 870 RN (muestras adecuadas 1 267 122)</p> <p>Período estudio: Ene 2017 - May 2018.</p> <p>Proceso de análisis: Todas las muestras que superen el umbral de corte (>20 nmol/L) se reanalizan en un duplicado de la misma tarjeta. En caso de superar los >100 nmol/L se notifica de inmediato y se realizan pruebas de confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: Según edad de toma de muestra y peso al nacer (pero no detallan los valores).</p> <p>Análisis confirmatorios: Cuantificación sérica de 17-OHP, aldosterona, androstenediona, cortisol dehidroepiandrosterona, testosterona total, y electrolitos (Cl, K y Na).</p>	<p>Puntos de corte: 17-OHP >20 nmol/L (reanálisis) 17-OHP >100 nmol/L (derivación inmediata)</p> <p>Resultados: Al utilizar un umbral de corte fijo (>20 o >100) el número de reanálisis (en duplicados de la misma tarjeta) es de 5 960 (0.47%) y si en la interpretación del resultado incluyen el criterio del peso al nacer (<1 000g; 1 001-1 750 g; 1 751-2 250 g; ≥2 251 g) se reduce a 1 820 (0,14%).</p> <p>Se confirmaron 160 casos de enfermedad (45 niñas y 101 niños). Total de pérdidas: 514 (28.2%): 408 RN no localizados por causas imputables a los padres (renuncia, migración, domicilio falso), al sistema de localización estatal y 106 fallecidos antes de ser confirmados.</p> <table border="1" data-bbox="669 577 1547 645"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>1 267 122</td> <td>160</td> <td>1 : 7 919</td> <td>12.62</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="669 665 1641 733"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>-</td> <td>160</td> <td>-</td> <td>1 146^a</td> <td>0,090</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>12.25</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 1 820 muestras obtuvieron un resultado sospechoso de las cuales 514 que no pudieron ser confirmadas.</p> <p>Periodo de seguimiento: 1 año</p> <p>Descripción de los casos: Se confirmaron 160 casos de enfermedad, 45 fueron niñas y 101 niños.</p>	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC	1 267 122	160	1 : 7 919	12.62	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC	-	160	-	1 146 ^a	0,090	-	-	12.25	-
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																											
HSC	1 267 122	160	1 : 7 919	12.62																											
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																						
HSC	-	160	-	1 146 ^a	0,090	-	-	12.25	-																						

Estudio	Resultado																														
<p>Cita: NBS Ontario (2017) (22, 63)</p> <p>Lugar: Canadá (Programa Estatal)</p> <p>Técnica: Primera prueba: Inmunoensayo (FIA); Segundo nivel: LC-MS/MS</p> <p>Toma de muestra: 24 – 48 horas de vida (90.82 %) 48 -72 horas de vida (6.19 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> – <u>RN prematuros/bajo peso</u> (<1 500 g o <33 semanas de gestación): nueva muestra a los 21 días; – <u>RN trasfundidos</u>: recoger la primera muestra antes de la transfusión y si no es posible, esperar 48-72 horas tras la misma, repetir muestra 4-6 meses de la última transfusión; – si la primera muestra se toma <24 horas de vida se repite a los 4 meses. <p>Patologías cribadas: >25 ECM (incluyendo HSC)</p> <p>Cohorte: 142 879 RN (cobertura 99.6 %) (muestras adecuadas 1 267 122)</p> <p>Período estudio: Ene 2017 - Abr 2018.</p> <p>Proceso de análisis: En todas las muestras que superan el límite para 17-OHP (FIA) se analizan el perfil de esteroides con LC-MS/MS (segundo nivel) cuyos resultados se estratifican según edad gestacional (< 37 sem, >37 sem) y peso al nacer (<1000g; 1000-1499; 1500-2499; ≥2500).</p> <p>Clasificación de las muestras: no detalla</p> <ul style="list-style-type: none"> – Positivo: si 17-OHP supera el límite crítico y el perfil de esteroides también en positivo. <p>Análisis confirmatorios: no detalla</p>	<p>Puntos de corte 17-OHP: Establecen un umbral intermedio y otro crítico, pero no especifica los valores.</p> <p>Resultados: En 2017 hubo 439 pérdidas de seguimiento por diversas causas: 35 fallecimientos y 83 que rechazaron el cribado entre otros, observando un aumento importante con respecto al año anterior que justifican a que en 2017 modifican el momento de señalar una posible pérdida, pasando de los 14 días tras nacer a los 8. En total 202 muestras se consideraron verdaderas pérdidas de cribado, de las que el programa logró contactar y completar el proceso para 156 RN (77 %). En 2017 y para todos los ECM incluidos en el programa, se registraron 1 464 muestras positivas (1.02 %), el 9.1 % (n=133) debidas a HSC que fueron enviadas a la unidad de confirmación y tratamiento. Además, se observó una reducción con respecto al año anterior que justifican porque incorporan la clasificación de las muestras en base a la edad gestacional y peso al nacer y por modificar su política y no derivar a los prematuros extremos en su segunda muestra si la primera fue negativa.</p> <p>Resultados protocolo actual (Sep 2016 – Dic 2017)</p> <table border="1" data-bbox="669 543 1548 608"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>142 879</td> <td>7</td> <td>1 : 20 411</td> <td>4.89</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="669 627 1643 693"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>-</td> <td>7</td> <td>NI</td> <td>163</td> <td>0.114</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>4.1</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Periodo de seguimiento: 1.4 años</p> <p>En 2010 modifican el algoritmo de cribado incluyendo el análisis del perfil de esteroides con LC-MS/MS. En 2012 incorporan otra modificación, dejan de derivar a los RN críticamente + en el inmunoensayo, pero negativos en el perfil de esteroides. Desde el inicio del cribado de la HSC en 2007 y hasta 2010, todas las muestras que en el FIA mostraban resultado crítico o intermedio para 17-OHP se derivaban a confirmación (VPP=5.1 %, 248 resultados positivos). Con esta modificación, en 2013 reducen el VPP y aumentan el número de muestras positivas derivadas (VPP=3.9 %, 324 muestras positivas). Al analizar los resultados según edad gestacional y peso al nacer, observan que en los RN prematuros (<37 semanas) y en los de bajo peso <1500 g es más probable obtener un resultado FP: VPP edad gestacional: 1.4 % (<37 sem) vs 31.8 % (>37 sem) VPP peso al nacer: 1.9 % (1500-2499 g) vs 10.6 (≥2500 g).</p> <p>Entre agosto de 2012 y septiembre de 2016 el VPP fue del 2.2% (1116 muestras positivas) y entre septiembre 2016 y diciembre 2017 el VPP aumentó al 4.1 % (170 muestras positivas enviadas a confirmación).</p>	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC	142 879	7	1 : 20 411	4.89	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC	-	7	NI	163	0.114	-	-	4.1	-
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																											
HSC	142 879	7	1 : 20 411	4.89																											
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																						
HSC	-	7	NI	163	0.114	-	-	4.1	-																						

Estudio	Resultado																																																																													
<p>Cita: Pearce (2016) (23)</p> <p>Lugar: New York (EUA)</p> <p>Técnica: Inmunoensayo de fluorescencia automatizado (AutoDELFIA kit, PerkinElmer)</p> <p>Toma de muestra: 24 – 48 horas de vida (media 2.6 días)</p> <p>A partir de 2010 si la muestra se obtiene <24 horas de vida del RN se procesa y se obtiene una 2ª muestra. Se envía a confirmación si: ≥ 1751 g y 17-OHP ≥ 110; 1001-1752 g y 17-OHP ≥ 117; ≤ 1000 y 17-OHP ≥ 149.</p> <p>Patología cribada: HSC</p> <p>Cohorte: 1 962 433 RN</p> <p>Periodo estudio: Desde 2007 hasta 2014.</p> <p>Proceso de análisis: Doble proceso de verificación: Si la muestra supera el umbral de corte, dependiendo del valor obtenido, se reanaliza en un duplicado de la misma tarjeta (≥ 22.4 nmol/L) o se envía directamente a confirmación (≥ 110 o 150 nmol/L). En la interpretación del resultado del reanálisis se establecen diferentes umbrales de corte (estratificados por peso al nacer): normal, <i>borderline</i> (límite) o positivo. En caso de <i>borderline</i>, se solicita una segunda muestra.</p> <p>Clasificación de las muestras: Según edad gestacional y peso al nacer.</p> <p>Análisis confirmatorios: No indica.</p>	<p>Puntos de corte ajustados por edad gestacional y peso al nacer:</p> <p>Primer test:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Toma de muestra</th> <th>Peso (gr)</th> <th>Punto corte (n/ml)</th> <th>Decisión</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3"><24 horas</td> <td>≥ 1751</td> <td>≥ 110</td> <td rowspan="3">Derivación</td> </tr> <tr> <td>1001-1752</td> <td>≥ 117</td> </tr> <tr> <td>≤ 1000</td> <td>≥ 149</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">24 - 48 horas</td> <td>-</td> <td>≥ 22.4</td> <td>Reanálisis en duplicado (2ª test)</td> </tr> <tr> <td>≥ 1751</td> <td>>110 (emergencia)</td> <td rowspan="2">Derivación inmediata</td> </tr> <tr> <td>≤ 1750</td> <td>>150 (emergencia)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">14 - 40 días</td> <td>≤ 1750</td> <td>>55</td> <td rowspan="2">Derivación</td> </tr> <tr> <td>≥ 1751</td> <td>>35</td> </tr> </tbody> </table> <p>Segundo test (reanálisis en duplicado):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso (gr)</th> <th>17-OHP normal (ng/ml)</th> <th>17-OHP Borderline*(ng/ml)</th> <th>17-OHP Elevado (ng/ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 1000</td> <td><106</td> <td>106-148</td> <td>≥ 149</td> </tr> <tr> <td>1001-1750</td> <td><69</td> <td>69-116</td> <td>≥ 117</td> </tr> <tr> <td>1751-2250</td> <td><35</td> <td>35-78</td> <td>≥ 79</td> </tr> <tr> <td>≥ 2251</td> <td><35</td> <td>35-63</td> <td>≥ 64</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Se repite la toma de muestra</p> <p>Resultados: Rellamadas de 10 574 RN (por resultado <i>borderline</i>) y 2 476 RN se enviaron a confirmación diagnóstica. Se confirmaron 98 casos de HSC clásica y se identificaron 5 RN con formas no clásicas, 2 con otros defectos enzimáticos y 14 sospechas de HSC no confirmadas. En el programa se identificaron 3 FN con HSC VS (todas niñas con ambigüedad genital).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>1 962 433</td> <td>101 (90 PS, 11 VS)</td> <td>1 : 19 430</td> <td>5.15</td> </tr> </tbody> </table> <p>En el número de casos solo se han considerado las formas clásicas de la enfermedad (incluyendo los FN)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>1 959 954</td> <td>98</td> <td>3</td> <td>2378</td> <td>0.121</td> <td>97.03</td> <td>99.87</td> <td>3.96</td> <td>99.99</td> </tr> </tbody> </table> <p>Periodo de seguimiento: 8 años</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> HSC: de los 108 casos conocidos, 74 (69 %) se detectaron por cribado y fueron asintomáticos en el momento del diagnóstico, 26 RN mostraban signos de virilización anormal y 8 tenían historia familiar detectándose antes de obtener los resultados de la prueba. 	Toma de muestra	Peso (gr)	Punto corte (n/ml)	Decisión	<24 horas	≥ 1751	≥ 110	Derivación	1001-1752	≥ 117	≤ 1000	≥ 149	24 - 48 horas	-	≥ 22.4	Reanálisis en duplicado (2ª test)	≥ 1751	>110 (emergencia)	Derivación inmediata	≤ 1750	>150 (emergencia)	14 - 40 días	≤ 1750	>55	Derivación	≥ 1751	>35	Peso (gr)	17-OHP normal (ng/ml)	17-OHP Borderline*(ng/ml)	17-OHP Elevado (ng/ml)	≤ 1000	<106	106-148	≥ 149	1001-1750	<69	69-116	≥ 117	1751-2250	<35	35-78	≥ 79	≥ 2251	<35	35-63	≥ 64	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC	1 962 433	101 (90 PS, 11 VS)	1 : 19 430	5.15	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC	1 959 954	98	3	2378	0.121	97.03	99.87	3.96	99.99
Toma de muestra	Peso (gr)	Punto corte (n/ml)	Decisión																																																																											
<24 horas	≥ 1751	≥ 110	Derivación																																																																											
	1001-1752	≥ 117																																																																												
	≤ 1000	≥ 149																																																																												
24 - 48 horas	-	≥ 22.4	Reanálisis en duplicado (2ª test)																																																																											
	≥ 1751	>110 (emergencia)	Derivación inmediata																																																																											
	≤ 1750	>150 (emergencia)																																																																												
14 - 40 días	≤ 1750	>55	Derivación																																																																											
	≥ 1751	>35																																																																												
Peso (gr)	17-OHP normal (ng/ml)	17-OHP Borderline*(ng/ml)	17-OHP Elevado (ng/ml)																																																																											
≤ 1000	<106	106-148	≥ 149																																																																											
1001-1750	<69	69-116	≥ 117																																																																											
1751-2250	<35	35-78	≥ 79																																																																											
≥ 2251	<35	35-63	≥ 64																																																																											
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																										
HSC	1 962 433	101 (90 PS, 11 VS)	1 : 19 430	5.15																																																																										
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																																					
HSC	1 959 954	98	3	2378	0.121	97.03	99.87	3.96	99.99																																																																					

Estudio	Resultado																																																																																	
<p>Cita: NBS HAS (2015) (12)</p> <p>Lugar: Francia (Programa Nacional)</p> <p>Técnica: Inmunofluorimetría (Victor/Autodelfia/GPS) o radioinmunología (Iba-CisBi)</p> <p>Toma de muestra: 72 - 96 h de vida. RN bajo peso</p> <p>Patología cribada: HSC clásica</p> <p>Cohorte: 3 303 345 RN (2012 – 2015) 809 078 RN (2015)</p> <p>Período estudio: 2015.</p> <p>Proceso de análisis: Doble proceso de verificación (reanálisis o rellamada) en función del valor obtenido en el primer test.</p> <p>Clasificación de las muestras: Si 1ª muestra 17-OHP \geq umbral se verifica en un duplicado de la misma tarjeta (reanálisis):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Si la media es < umbral de acción, se considera normal. – Si la media > umbral de acción se considera sospechoso y se deriva a confirmación (RN a término) o se rellama (RN prematuro). <p>Si la 1ª muestra 17-OHP \geq umbral de acción se toma nueva muestra (rellamada), si vuelve a superar el umbral de acción se deriva a confirmación.</p> <p>Análisis confirmatorios: no indica.</p>	<p>Puntos de corte 17-OHP según edad gestacional y técnica de detección:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Umbral (nmol/L)</th> <th><32 sem</th> <th>32 sem 33 sem + 6j</th> <th>34 sem 35 sem + 6j</th> <th>36 sem 36 sem + 6j</th> <th>\geq37 sem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Inmunofluorimetría</td> </tr> <tr> <td>Reanálisis</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>35</td> <td>17</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Rellamada</td> <td>90</td> <td>90</td> <td>50</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Radioinmunológica</td> </tr> <tr> <td>Reanálisis</td> <td>125</td> <td>125</td> <td>85</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Rellamada</td> <td>180</td> <td>180</td> <td>120</td> <td>60</td> <td>60</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resultados: En 2015 detectan 47 casos de HSC (34 PS, 13 VS y 3 no clásicas o variantes) y por sexos (22 niños y 23 niñas). Entre 2012 y 2014, la tasa de resultados + fue constante (0.61 %, 0.60 %, 0.54 %) y en 2015 se redujo a 0.24 % debido a la introducción de nuevos umbrales ajustados a la edad gestacional. Estos nuevos umbrales redujeron los FP y aumentaron el porcentaje de casos confirmados. El VPP fue del 0.91 % en 2012, 0.72 % en 2013, 1.0 % en 2014 y 2.4 % en 2015. La mejora en el VPP obtenida en 2015 se debió a la introducción de umbrales más altos para los RN prematuros (<37 semanas de gestación). En 2014 VPP en RN prematuros fue del 0.13 % y en RN a término del 8.4%. En 2015, el VPP en RN prematuros fue del 0.41 % (mejora respecto al año anterior debido a los nuevos umbrales) y del 8.2 % en RN a término. En 2015 un total de 1 965 muestras (0.25%) fueron positivas al primer test, de las cuales el 76.4 % procedían de RN prematuros (1 465 RN prematuros), se realizaron 1 474 rellamadas y se derivaron a confirmación 382 RN (19.4%). Entre 2012 y 2014 se identificaron 2 FN por formas PS y 4 FN por formas VS, y en 2015 registran 3 FN (2 formas PS y 1 no clásica). Los 4 FN por PS recibieron tratamiento durante el periodo prenatal, lo que interfirió en el resultado de la prueba. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 6 días. Edad media del tratamiento: 10 días (para los RN que están en domicilio). Entre 2002 y 2007 no se registró ningún fallecimiento en menores de 1 año de edad debido a HSC.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC (2015)</td> <td>809 078</td> <td>47 (34 PS, 13 VS)</td> <td>1 : 17 214</td> <td>5.80</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC (2015)</td> <td>809 078</td> <td>47</td> <td>2</td> <td>1 918</td> <td>0.23</td> <td>95.91</td> <td>99.76</td> <td>2.4</td> <td>99.99</td> </tr> </tbody> </table> <p>Periodo de seguimiento: 1 año</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Método diagnóstico: 19 casos en los que no había sospecha se identificaron con el cribado y 12 por medio de la clínica. – Niños (n=22): no se sospechó de 16 casos (cribado), 3 sospechas por síntomas de síndrome de pérdida de sal o historia familiar y 2 por diagnóstico prenatal. – Niñas (n=23): no se sospecharon 3 casos (cribado), 8 por presencia de signos clínicos, 6 por diagnóstico prenatal y 5 con ambigüedad genital. 										Umbral (nmol/L)	<32 sem	32 sem 33 sem + 6j	34 sem 35 sem + 6j	36 sem 36 sem + 6j	\geq 37 sem	Inmunofluorimetría						Reanálisis	60	60	35	17	17	Rellamada	90	90	50	25	25	Radioinmunológica						Reanálisis	125	125	85	40	40	Rellamada	180	180	120	60	60	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC (2015)	809 078	47 (34 PS, 13 VS)	1 : 17 214	5.80	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC (2015)	809 078	47	2	1 918	0.23	95.91	99.76	2.4	99.99
	Umbral (nmol/L)	<32 sem	32 sem 33 sem + 6j	34 sem 35 sem + 6j	36 sem 36 sem + 6j	\geq 37 sem																																																																												
	Inmunofluorimetría																																																																																	
	Reanálisis	60	60	35	17	17																																																																												
	Rellamada	90	90	50	25	25																																																																												
	Radioinmunológica																																																																																	
	Reanálisis	125	125	85	40	40																																																																												
	Rellamada	180	180	120	60	60																																																																												
	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																													
	HSC (2015)	809 078	47 (34 PS, 13 VS)	1 : 17 214	5.80																																																																													
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																																									
HSC (2015)	809 078	47	2	1 918	0.23	95.91	99.76	2.4	99.99																																																																									

Estudio	Resultado																											
<p>Cita: Heather (2015) (24)</p> <p>Lugar: Nueva Zelanda (Programa Nacional)</p> <p>Técnica: Inmunoensayo de fluorescencia automatizado (DELFA) (a partir de 1998)</p> <p>Toma de muestra: Tras 48 h de vida (media 3.3 días).</p> <p>RN bajo peso (<1500 g) nueva muestra a las 2 semanas de vida; y para los de peso <1000 g otra más a las 4 semanas (a partir de 2011).</p> <p>Patología cribada: HSC clásica (especialmente PS).</p> <p>Cohorte: 1 175 973 RN</p> <p>Período estudio: Desde 1994 hasta 2013.</p> <p>Proceso de análisis: Doble proceso de verificación: si en la muestra inicial 17-OHP>2 SD se reanaliza (duplicado de la misma tarjeta). Si en el duplicado 17-OHP >23 nmol/L (peso >1500 g) o >32 nmol/L (peso <1500 g) se toma una nueva muestra (rellamada).</p> <p>Umbral de urgencia: si en la primera prueba, 17-OHP >50 nmol/L (peso >1500 g) o >100 nmol/L (peso <1500 g) se envía directamente a confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: Positivo: 17-OHP</p> <p>Análisis confirmatorios: no indica.</p>	<p>Puntos de corte ajustados por peso al nacer:</p> <table border="1" data-bbox="669 202 1299 379"> <thead> <tr> <th>Peso (gr)</th> <th>Punto corte (nmol/L)</th> <th>Decisión</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><1500</td> <td>>100 (1^{er} test)</td> <td>Envío a confirmación</td> </tr> <tr> <td>>32 (duplicado)</td> <td>Rellamada</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">≥1500</td> <td>>50 (1^{er} test)</td> <td>Envío a confirmación</td> </tr> <tr> <td>>23 (duplicado)</td> <td>Rellamada</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resultados: Entre 1994 y 2013 se diagnosticaron 44 RN (28 niñas y 16 niños): 21 RN por cribado sin clínica presente (47,7 %) y 23 RN clínicamente (52.3 %). Entre los casos detectados por clínica el 96% (22/23) fueron niñas y el 4% (1/23) niños y entre los detectados por cribado el 28.5 % (6/21) fueron niñas y el 71.5 % (15/21) niños. Sólo 5 niñas afectadas no se identificaron clínicamente.</p> <p>No hubo diferencias significativas en la concentración de 17-OHP ni de potasio entre los RN detectados por cribado o por clínica, pero si niveles significativamente más bajos de sodio en el grupo de cribado (130.8 ± 4.1 vs 136.8 ± 4.1, p<0.0001). El tratamiento de los casos diagnosticados se inició a los 12 días de vida (6 – 122 días); el 77 % (34/44) en las primeras 10 días de vida. La mayoría de los RN detectados fueron a término (34 – 41 semanas de gestación), 6 pretérmino (<37 semanas) y 1 posttérmino (≥42 semanas de gestación).</p> <p>Entre 2011 – 2013, 372 muestras superaron el umbral de corte para la 17-OHP: 8 RN se enviaron directamente a confirmación, 202 rellamadas en RN >1 500 g y 158 rellamadas en RN <1 500 g. Diagnostican 4 VP, Sens: 100 % y Esp: 99.8 %.</p> <table border="1" data-bbox="669 710 1632 778"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC (1994-2013)</td> <td>1 175 973</td> <td>44</td> <td>1 : 26 726</td> <td>3.74</td> </tr> </tbody> </table> <p>Período de seguimiento: 19 años.</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Diagnóstico clínico (n=23): se define caso detectado clínicamente si el diagnóstico se sospecha antes de obtener los resultados de la prueba de cribado. Todos los RN presentaron características clínicas de virilización, el 96 % (22/23) niñas; los resultados de la prueba de cribado (17-OHP) se notificaron 3.7 días antes (p=0.002) e iniciaron tratamiento 8.1 días antes (p<0.0001). – Diagnóstico por cribado (n=21): el 33 % (n=7) presentó virilización; el 14 % (n=3) vómitos y el 5 % (n=1) género dudoso. Las muestras de sangre se recogieron a los 3.3 días de vida, la notificación del resultado se produjo a los 5.2 días y el inicio del tratamiento a los 12 días de vida (media 9.5 días). <p>Costes:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Coste unitario del test: \$2.60 NZ (\$2.25 USD) (incluye el test de confirmación). Cada caso de HSC grave identificado supone un coste de \$69 489 NZ (\$60 249 USD) y cada caso de HSC identificado por el programa de cribado supone un coste de \$145 597 NZ (\$126 237 USD). 					Peso (gr)	Punto corte (nmol/L)	Decisión	<1500	>100 (1 ^{er} test)	Envío a confirmación	>32 (duplicado)	Rellamada	≥1500	>50 (1 ^{er} test)	Envío a confirmación	>23 (duplicado)	Rellamada	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC (1994-2013)	1 175 973	44	1 : 26 726	3.74
Peso (gr)	Punto corte (nmol/L)	Decisión																										
<1500	>100 (1 ^{er} test)	Envío a confirmación																										
	>32 (duplicado)	Rellamada																										
≥1500	>50 (1 ^{er} test)	Envío a confirmación																										
	>23 (duplicado)	Rellamada																										
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																								
HSC (1994-2013)	1 175 973	44	1 : 26 726	3.74																								

Estudio	Resultado																														
<p>Cita: Odenwald (2015) (10)</p> <p>Lugar: Baviera (Alemania)</p> <p>Técnica: Inmunoensayo (AutoDELFIA).</p> <p>Toma de muestra: 36 – 72 horas de vida.</p> <ul style="list-style-type: none"> – RN <32 sem gestación se realiza un segundo cribado cuando alcanzan la edad equivalente a las 32 sem. <p>Patología cribada: HSC (clásica)</p> <p>Cohorte: 1 420 102 RN</p> <p>Periodo de estudio: 1999 hasta 2011.</p> <p>Proceso de análisis: Cribado en un paso según el protocolo alemán de cribado.</p> <p>Clasificación de las muestras: Según protocolo alemán de cribado.</p> <p>Análisis confirmatorios: No detalla.</p>	<p>Puntos de corte 17-OHP: ajustados por edad gestacional, peso al nacer y edad de recogida de muestra, pero varían entre los diferentes laboratorios.</p> <p>Resultados:</p> <p>1.26 % (17 893 RN) presentaron elevación de 17-OHP en el primer cribado que precisaron seguimiento (rellamada 1.26 %), de los cuales se confirmó la enfermedad en el 0.61 % (109 RN). Además, se registraron 5 FN, siendo el total de casos identificados de 114 (60 niños y 54 niñas). La tasa de rellamada en RN prematuros (<32 sem) fue del 14.5 % y en RN a término del 0.8 %. El umbral de corte se estratificó según la edad gestacional y con ello mejoraron el VPP, desde el 0.2 % para los RN prematuros extremos al 5 % para los RN pretérmino.</p> <p>Según el método de detección, del total de casos detectados el 43.9 % (n=49) se identificaron por sospecha clínica antes del cribado y el 52.6 % a través del cribado. Los niños con HSC confirmada (n=48) no mostraron signos de HSC y todos fueron identificados a través del cribado, mientras que, entre las niñas, en 33 casos se sospechó de la enfermedad debido a los signos clínicos de virilización y 14 se diagnosticaron a través del cribado.</p> <p>El intervalo de tiempo entre la comunicación del resultado y el inicio del tratamiento osciló entre 0 – 106 días (mediana 3 días). El 55.3 % de los RN (38 niñas y 25 niños) iniciaron tratamiento a los 7 días de vida.</p> <p>Se realizó un seguimiento de 4 años (n=84) en la que se registró el fallecimiento de una niña a los 10 meses de edad que también estaba afectada de MCAD. En el resto de pacientes las crisis de pérdida salina que sufrieron principalmente durante infecciones se controlaron con éxito.</p> <table border="1" data-bbox="669 623 1607 713"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>1 420 102</td> <td>114 (98 PS, 16 VS)</td> <td>1 : 12 457</td> <td>8.02</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="669 732 1688 810"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>1 402 204</td> <td>109</td> <td>5</td> <td>17 874</td> <td>1,258</td> <td>95.6</td> <td>98.74</td> <td>0.60</td> <td>99.99</td> </tr> </tbody> </table> <p>Periodo de seguimiento: 12 años.</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Durante el seguimiento se registraron 5 FN (2 niños y 3 niñas). Los 2 niños presentaron el fenotipo PS, y el resultado de su cribado estuvo influido por el tratamiento con esteroides debido a prematuridad al nacer y edema cerebral. Iniciaron tratamiento a los 10 y 21 días de vida respectivamente. Los otros FN se produjeron en 3 niñas (1 PS y 2 VS). En la niña con HSC PS existía discrepancia entre la ambigüedad genital y el resultado normal del cribado, por lo que se le repitió el cribado, sufrió un desajuste electrolítico antes de iniciar tratamiento a los 13 días. En las otras 2 niñas el diagnóstico se realizó en base a la ambigüedad genital observada en visitas médicas realizadas a las 5 semanas de vida y a los 2 años de edad. Iniciaron tratamiento a los 49 días de vida y 2 años de edad, respectivamente. – Asignación incorrecta de sexo en 3 niñas. Todas presentaron una marcada ambigüedad genital al nacer (Prader IV y V) y antes de obtener los resultados del cribado fueron asignadas como niños. En todas se confirmó HSC PS e iniciaron tratamiento a los 5, 7 y 8 días de vida. 	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC	1 420 102	114 (98 PS, 16 VS)	1 : 12 457	8.02	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC	1 402 204	109	5	17 874	1,258	95.6	98.74	0.60	99.99
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																											
HSC	1 420 102	114 (98 PS, 16 VS)	1 : 12 457	8.02																											
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																						
HSC	1 402 204	109	5	17 874	1,258	95.6	98.74	0.60	99.99																						

Estudio	Resultado																																																																											
<p>Cita: Tsuji (2015) (25)</p> <p>Lugar: Tokio (Japón)</p> <p>Técnica: ELISA (Enzimoimmunoanálisis de adsorción).</p> <p>Toma de muestra: 4 – 7 días de vida (edad media 5 días).</p> <p>Patología cribada: HSC (clásica y no clásica)</p> <p>Cohorte: 2 105 108 RN (cobertura 93 %)</p> <p>Periodo de estudio: Ene 1989 hasta Mar 2013.</p> <p>Proceso de análisis: Si en la 1ª prueba, 17-OHP supera el P97 se repite el análisis (tras extracción de esteroides). Los pacientes cuyos resultados son reanalizados (2ª prueba) son rellamados para repetir la prueba (3ª). Si la 17-OHP > 60 nmol/L o permanece elevada en la 3ª prueba, el paciente se considera + y se envía a confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: Positivo: si en la rellamada o en la tercera muestra el nivel de 17-OHP > 60 nmol/L o superior al rango normal.</p> <p>Análisis confirmatorios: No detalla, pero indica que no se realizaron test genéticos de confirmación en todos los RN.</p>	<p>Puntos de corte 17-OHP ajustados por edad gestacional al nacer, edad gestacional corregida en el momento de realizar el test y peso en el momento de realizar el test:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad Gestacional^a (sem)</th> <th>Edad Gestacional corregida^b (sem)</th> <th>Peso^c (gr)</th> <th>Punto corte (nmol/L) (reanálisis^d)</th> <th>Punto corte (nmol/L) (positivo^e)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤29</td> <td>≤31</td> <td>≤999</td> <td>60</td> <td></td> </tr> <tr> <td>30 - 34</td> <td>32 -35</td> <td>1000 - 1999</td> <td>45</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>35-36</td> <td>36 - 37</td> <td>2000 -2499</td> <td>24</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>≥37</td> <td>≥38</td> <td>≥2500</td> <td>15</td> <td>60</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: la muestra se recoge antes de los 7 días de vida; b: la muestra de sangre se recoge a los 7 días de nacer o posterior; c: en el primer test se usa el peso al nacer, y en la segunda prueba el peso corregido; d: se reanaliza para segunda o tercera (rellamada) prueba de cribado, e: envió a confirmación diagnóstica.</p> <p>Resultados: Reanálisis: 7 940 (0.38 %). Rellamadas: 3999 (0.19 %)</p> <p>410 RN positivos se enviaron a confirmación, identificándose 106 casos de HSC, 94 (88.7 %) por déficit de 21-OHD (73 PS, 14 VS y 7 no clásicas), 2 por deficiencia de 3β-HSDD y 10 de fenotipo desconocido. 11 de las 44 niñas diagnosticadas fueron clasificadas como niñas en función de los resultados obtenidos en la prueba de cribado (2 de ellas tuvieron una asignación de sexo incorrecta al nacer). Teniendo en cuenta todos los fenotipos de HSC (n=106) la tasa de detección fue de 1:19 859 y el VVP del 25.8 % (33.3 % para RN a término y 2.0% para los prematuros). Si solo tenemos en cuenta los fenotipos clásicos (PS y VS) la tasa de detección obtenida fue de 1:24 197.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>2 105 108</td> <td>87 (73 PS, 14 VS)</td> <td>1 : 24 197</td> <td>4.1</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>-</td> <td>106^a</td> <td>-</td> <td>304</td> <td>0.0144</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>25.8</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>HSC (PS + VS)</td> <td>-</td> <td>87</td> <td>-</td> <td>323</td> <td>0.015</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>21.2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>HSC (PS + VS + NC)</td> <td>-</td> <td>94</td> <td>-</td> <td>316</td> <td>0.015</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>22.9</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 94 formas clásicas de HSC y 7 no clásicas, 2 casos de deficiencia de 3β-HSDD y 10 fenotipo desconocido.</p> <p>Periodo de seguimiento: 23 años.</p> <p>Descripción de los casos: no informa.</p> <ul style="list-style-type: none"> – PS (n=73): 69 casos (94.5 %) mostraron niveles de 17-OHP marcadamente elevados en la primera prueba y se enviaron directamente a confirmación y 4 casos mostraron elevaciones intermedias que hicieron necesario repetir la prueba. – VS (n=14): 8 RN se enviaron a confirmación en base a los resultados de la primera prueba y en 6 RN fue necesario su repetición. 	Edad Gestacional ^a (sem)	Edad Gestacional corregida ^b (sem)	Peso ^c (gr)	Punto corte (nmol/L) (reanálisis ^d)	Punto corte (nmol/L) (positivo ^e)	≤29	≤31	≤999	60		30 - 34	32 -35	1000 - 1999	45	60	35-36	36 - 37	2000 -2499	24	60	≥37	≥38	≥2500	15	60	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC	2 105 108	87 (73 PS, 14 VS)	1 : 24 197	4.1	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC	-	106 ^a	-	304	0.0144	-	-	25.8	-	HSC (PS + VS)	-	87	-	323	0.015	-	-	21.2	-	HSC (PS + VS + NC)	-	94	-	316	0.015	-	-	22.9	-
Edad Gestacional ^a (sem)	Edad Gestacional corregida ^b (sem)	Peso ^c (gr)	Punto corte (nmol/L) (reanálisis ^d)	Punto corte (nmol/L) (positivo ^e)																																																																								
≤29	≤31	≤999	60																																																																									
30 - 34	32 -35	1000 - 1999	45	60																																																																								
35-36	36 - 37	2000 -2499	24	60																																																																								
≥37	≥38	≥2500	15	60																																																																								
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																								
HSC	2 105 108	87 (73 PS, 14 VS)	1 : 24 197	4.1																																																																								
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																																			
HSC	-	106 ^a	-	304	0.0144	-	-	25.8	-																																																																			
HSC (PS + VS)	-	87	-	323	0.015	-	-	21.2	-																																																																			
HSC (PS + VS + NC)	-	94	-	316	0.015	-	-	22.9	-																																																																			

Estudio	Resultado																														
<p>Cita: Al Hosani (2014) (26)</p> <p>Lugar: Emiratos Árabes</p> <p>Técnica: Inmunoensayo de fluorescencia automatizado (DELFI) (WallacOy).</p> <p>Toma de muestra: En el 3^{er} día de vida (≥48 h). En los RN que permanecen en el hospital 3 o más días se recoge otra muestra antes del alta.</p> <p>Patologías cribadas: 16 (incluye HSC clásica en enero 2005)</p> <p>Cohorte: 379 272 RN (cobertura del 95% en 2010)</p> <p>Periodo de estudio: Ene 2007 - Dic 2011.</p> <p>Proceso de análisis: No detalla.</p> <p>Clasificación de las muestras: Normal: 17-OHP <30 nmol/L <i>Borderline:</i> 17-OHP 30 – 90 nmol/L Alterado: 17-OHP >90 nmol/L</p> <p>Análisis confirmatorios: se recogen muestras de sangre y orina para análisis confirmatorios, pero no detalla. También se realiza diagnóstico molecular para determinar la presencia o ausencia de mutaciones específicas. Para la HSC el análisis molecular incluye 11 mutaciones del gen <i>CYP21A2</i>.</p>	<p>Puntos de corte 17-OHP: Normal: <30 nmol/L <i>Borderline:</i> 30 – 90 nmol/L Alterado: >90 nmol/L</p> <p>Resultados: Rellamadas: 1054 (0,28%). Se diagnostican 42 casos de HSC clásica, 1 de ellos en un RN pretérmino. El número de FP en las rellamadas fue mayor entre los RN pretérmino que entre los a término (175 vs 77).</p> <table border="1" data-bbox="669 526 1534 593"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>379 272</td> <td>42</td> <td>1 : 9030</td> <td>11.07</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="669 614 1643 681"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>-</td> <td>42</td> <td>NI</td> <td>252</td> <td>0.066</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>14.3</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Periodo de seguimiento: 4 años</p> <p>Descripción de los casos: 18 casos se confirmaron genéticamente como deficiencias <i>CYP21</i>: 10RN fueron homocigotos para la 12 <i>splice mutation</i>, 6 RN fueron homocigotos para la delección del gen <i>CYP21A2</i>, 2 RN fueron heterocigotos para la mutación <i>I2</i> y 2 fueron confirmados bioquímicamente. 3 RN no eran portadores de mutaciones en</p>	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC	379 272	42	1 : 9030	11.07	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC	-	42	NI	252	0.066	-	-	14.3	-
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																											
HSC	379 272	42	1 : 9030	11.07																											
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																						
HSC	-	42	NI	252	0.066	-	-	14.3	-																						

Estudio	Resultado																																																						
<p>Cita: Nascimento (2014) (27)</p> <p>Lugar: Santa Catarina (Brasil)</p> <p>Técnica: Fluoroinmunoensayo a tiempo resuelto con AutoDelfia® Kit (hasta Sep 2009) y GSP® Kit (a partir de Oct 2009).</p> <p>Toma de muestra: 3º - 5º día de vida (sin exceder el 7º)</p> <p>Patología cribada: HSC</p> <p>Cohorte: 748 395 RN (cobertura 89 %)</p> <p>Periodo de estudio: Ene 2001 - Dic 2010.</p> <p>Proceso de análisis: Doble proceso de verificación: si en la muestra inicial 17-OHP supera el umbral de corte, se reanaliza en un duplicado de la misma tarjeta. Si se confirma el positivo, se deriva a confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: No detalla.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis bioquímico (17-OHP, androstenediona, testosterona, sodio y potasio) y en los RN con genitales ambiguos cariotipo.</p>	<p>Puntos de corte 17-OHP estratificados por peso al nacer:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso (gr)</th> <th>Punto corte (ng/mL) Rellamada</th> <th>Punto corte (ng/mL) Derivación Urgente</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">AutoDelfia Kit (hasta sept 2009)</td> </tr> <tr> <td>≥2.500</td> <td>9.9 - 30</td> <td>>30</td> </tr> <tr> <td><2.500</td> <td>19.8 - 40</td> <td>>40</td> </tr> <tr> <td colspan="3">GSP Kit (desde oct 2009)</td> </tr> <tr> <td>≥2250</td> <td>14 - 21</td> <td>>21</td> </tr> <tr> <td>1250 - 2249</td> <td>33 - 41</td> <td>>41</td> </tr> <tr> <td><1250</td> <td>56 - 73</td> <td>>73</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resultados: 129 RN se enviaron a confirmación diagnóstica. Con el Kit AutoDelfia, 78 RN presentaron niveles elevados de 17-OHP que sin tratamiento se normalizaron durante el seguimiento y con el cambio de kit (GSP) y reajuste de los umbrales de corte, solo se observó una elevación transitoria. Se confirmaron 50 casos de HSC (27 niñas y 23 niños) y todos fueron RN a término: 37 PS (74 %) y 13 VS (26 %). No se registró ningún fallecimiento. Ante la sospecha de un caso de HSC, el tratamiento (hidrocortisona) se inicia de forma inmediata en la primera evaluación médica. En los casos de pérdida salina (K<132 y Na>5) se añade al tratamiento fludrocortisona oral. La edad media de inicio de tratamiento fue de 21.6 días, en los pacientes con HSC PS fue de 17.4 días y en los RN con HSC VS de 54.9 días.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>748 395</td> <td>50 (37 PS, 13 VS)</td> <td>1 : 14 967</td> <td>6.68</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>-</td> <td>50</td> <td>-</td> <td>79</td> <td>0.0105</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>38.75</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Periodo de seguimiento: 10 años</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – En los pacientes con HSC confirmada, la edad media en la que se recogió la primera muestra fue de 7.3 ± 6.6 días (mediana 5.5). – PS: 37 RN confirmados (21 niñas y 16 niños). En 24 de ellos, el diagnóstico se estableció por la presencia de hiponatremia en la primera evaluación médica. En tres niñas se produjo un error en la identificación del sexo que tuvo que ser corregida en el registro civil. – VS: 13 RN confirmados (6 niñas y 7 niños). – Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: virilización de los genitales con gónadas no palpables (27 %), clitoromegalia (26 %), hiperpigmentación genital (25 %), pliegue labio escrotal fusionado (24 %), alargamiento del pene (23%), fusión labio mayor (16 %), vómitos (10 %), diarrea (5 %), anorexia (5 %) y fiebre (5 %). 	Peso (gr)	Punto corte (ng/mL) Rellamada	Punto corte (ng/mL) Derivación Urgente	AutoDelfia Kit (hasta sept 2009)			≥2.500	9.9 - 30	>30	<2.500	19.8 - 40	>40	GSP Kit (desde oct 2009)			≥2250	14 - 21	>21	1250 - 2249	33 - 41	>41	<1250	56 - 73	>73	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC	748 395	50 (37 PS, 13 VS)	1 : 14 967	6.68	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC	-	50	-	79	0.0105	-	-	38.75	-
Peso (gr)	Punto corte (ng/mL) Rellamada	Punto corte (ng/mL) Derivación Urgente																																																					
AutoDelfia Kit (hasta sept 2009)																																																							
≥2.500	9.9 - 30	>30																																																					
<2.500	19.8 - 40	>40																																																					
GSP Kit (desde oct 2009)																																																							
≥2250	14 - 21	>21																																																					
1250 - 2249	33 - 41	>41																																																					
<1250	56 - 73	>73																																																					
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																			
HSC	748 395	50 (37 PS, 13 VS)	1 : 14 967	6.68																																																			
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																														
HSC	-	50	-	79	0.0105	-	-	38.75	-																																														

Estudio	Resultado																																																		
<p>Cita: Pezzuti (2014) (28)</p> <p>Lugar: Minas Gerais (Brasil)</p> <p>Técnica: Umelisa 17-OHP Progesterona neonatal (ELISA)</p> <p>Toma de muestra: 3º - 7º día de vida (edad media 6 días)</p> <p>Patología cribada: HSC clásica.</p> <p>Cohorte: 159 415 RN (cobertura 98 %)</p> <p>Periodo de estudio: Sep 2007 - May 2008.</p> <p>Proceso de análisis: Un resultado positivo supone contactar con el paciente para derivarlo de forma inmediata a confirmación o para recoger una segunda muestra (rellamada). Si en la rellamada repite el positivo se deriva a confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: Normal: 17-OHP<80 nmol/L Bajo riesgo: 17-OHP: 80 – 160 nmol/L (1ª muestra) Alto riesgo: 17-OHP>160 nmol/L (1ª muestra)</p> <p>Análisis confirmatorios: Evaluación clínica: signos de virilización en las niñas o de pérdida salina (pérdida de peso, ganancia de peso insuficiente y/o signos de deshidratación) en ambos sexos y test de confirmación: niveles de sodio, potasio y androstenediona y testosterona.</p>	<p>Puntos de corte 17-OHP:</p> <table border="1" data-bbox="669 190 1268 322"> <thead> <tr> <th>Riesgo</th> <th>Punto corte (nmol/L)</th> <th>Decisión</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Bajo</td> <td>80 - 160 (1ª muestra)</td> <td>Rellamada</td> </tr> <tr> <td>>80 (rellamada)</td> <td>Envío a confirmación</td> </tr> <tr> <td>Alto</td> <td>>160 (1ª muestra)</td> <td>Envío a confirmación</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resultados: Rellamadas: no indica. Se confirman 8 casos de HSC: 6 PS (3 niñas y 3 niños) y 2 VS (2 niñas). En 4 niñas se observaron diferentes grados de ambigüedad genital que hicieron sospechar del diagnóstico antes de obtener los resultados de la prueba de cribado. En ninguna de ellas se produjo una asignación de sexo errónea. En los 3 niños se alcanzó el diagnóstico a través de los resultados del cribado. Durante los 3 años de seguimiento no se identificó ningún FN. Durante los 6 primeros meses del piloto se registraron 328 FP; 315 de ellos fueron monitorizados observando que cerca del 63 % fueron RN prematuros y/o con bajo peso al nacer. La edad de diagnóstico e inicio de tratamiento fue de 39 días (mediana) (rango 13 -581 días).</p> <table border="1" data-bbox="669 549 1506 624"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>159 415</td> <td>8 (6 PS, 2 VS)</td> <td>19 926</td> <td>5.01</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="669 643 1641 698"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HSC</td> <td>158 916</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>491*</td> <td>0.308</td> <td>100</td> <td>99.69</td> <td>1.60</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: en los 6 primeros meses del programa con una población cribada de 106 476 RN informan de 328 FP, extrapolando los datos para la población total de RN cribada y para todo el periodo del estudio piloto obtenemos un total de 491 FP.</p> <p>Periodo de seguimiento: proyecto piloto de 1 año, con tres años de seguimiento de los casos identificados.</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Durante piloto se diagnosticaron 16 casos de HSC, sin embargo, durante los 3 años de seguimiento solo en 8 de los 16 casos se confirmó la enfermedad y continuaron con el tratamiento. En los otros 8 RN se presentaban niveles elevados de 17-OHP y signos clínicos que sugerían el diagnóstico, pero en ellos se descartó la enfermedad gracias a las visitas de seguimiento y a la normalización de la concentración de 17-OHP después de retirar el tratamiento con glucocorticoides recibido durante 1 año. – El diagnóstico de una niña con HSC VS se retrasó hasta los 581 días. Nació de forma prematura (36 semanas de gestación) con ambigüedad genital Prader I y se cribó a los 6 días de vida. Se evaluó a los 49 días de vida, pero el tratamiento no se inició hasta los 19 meses de edad cuando se confirmó el diagnóstico. – Entre los casos VP, la concentración de 17-OHP de los casos de la forma con PS fue similar a la de los casos con VS (p=0.143). – De los 8 VP, la mitad se identificaron por cribado (1 niña con VS (Prader I) y los 3 niños con PS) y la otra mitad por sospecha clínica antes de obtener los resultados de la prueba. 										Riesgo	Punto corte (nmol/L)	Decisión	Bajo	80 - 160 (1ª muestra)	Rellamada	>80 (rellamada)	Envío a confirmación	Alto	>160 (1ª muestra)	Envío a confirmación	ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	HSC	159 415	8 (6 PS, 2 VS)	19 926	5.01	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HSC	158 916	8	0	491*	0.308	100	99.69	1.60	100
Riesgo	Punto corte (nmol/L)	Decisión																																																	
Bajo	80 - 160 (1ª muestra)	Rellamada																																																	
	>80 (rellamada)	Envío a confirmación																																																	
Alto	>160 (1ª muestra)	Envío a confirmación																																																	
ECM	Población	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																															
HSC	159 415	8 (6 PS, 2 VS)	19 926	5.01																																															
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																										
HSC	158 916	8	0	491*	0.308	100	99.69	1.60	100																																										
<p>Abreviaturas: 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona; 4-A: 4-androsteno-3,17-diona; 21: 21-deoxycortisol; 21-OHD: 21-α-hidroxilasa; EMC: error congénito del metabolismo; Esp.:especificidad; EUA: Estado Unidos de América; F: cortisol, FIA: Fluoroimmunoensayo; FP: falsos positivos; FN: falso negativo; HSC: Hiperplasia Suprarrenal Congénita; NC: no clásica; PS: pérdida salina; Sens.:sensibilidad; VP: verdaderos positivos; VN: verdaderos negativos; VS: virilizante simple; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.</p>																																																			

Anexo 7. Estudios excluidos

Estudio	Motivo
PROGRAMAS DE CRIBADO	
Witchel SF. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: beyond 17-hydroxyprogesterone concentrations. <i>Jornal de pediatria</i> . 2019;95(3):257-9. PubMed PMID: 29958845.	Editorial
Sharma P, Gupta S, Kumar P, Sharma R, Mahapatra TK, Gupta G. Inborn error of metabolism screening in neonates. <i>National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology</i> . 2019;9(3):196-200.	Narrativa
Han L, Tavakoli NP, Morrissey M, Spink DC, Cao ZT. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of 17-hydroxyprogesterone in dried blood spots revealed matrix effect on immunoassay. <i>Analytical and bioanalytical chemistry</i> . 2019;411(2):395-402. PubMed PMID: 30456606.	Desarrollo y validación de una prueba de segundo nivel con LC-MS/MS.
Guran T, Tezel B, Gurbuz F, Selver Ekioglu B, Hatipoglu N, Kara C, et al. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: A Pilot Study with 38,935 Infants. <i>Journal of clinical research in pediatric endocrinology</i> . 2019;11(1):13-23. PubMed PMID: 30111524.	Cribado selectivo según edad gestacional y peso al nacer (excluye prematuros y bajo peso al nacer)
David J, Chrastina P, Vinohradska H, Al Taji E, Holubova A, Hlidkova E, et al. Neonatal screening in the Czech Republic: increased prevalence of selected diseases in low birthweight neonates. <i>European journal of pediatrics</i> . 2018 Nov;177(11):1697-704.	Modificaciones en el protocolo durante la realización del estudio, resultados no representativos.
Prado MJ, de Castro SM, Kopacek C, de Mello MP, Rispoli T, Grandi T, et al. Development of CYP21A2 Genotyping Assay for the Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia. <i>Molecular diagnosis & therapy</i> . 2017;21(6):663-75. PubMed PMID: 28819757.	Metodología SNaPshot (ver Kopacek 2019)
Tang H, Feuchtbaum L, Neogi P, Ho T, Gaffney L, Currier RJ. Damaged goods?: an empirical cohort study of blood specimens collected 12 to 23 hours after birth in newborn screening in California. <i>Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics</i> . 2016;18(3):259-64. PubMed PMID: 26656653.	Resultados incompletos del programa, solo aporta datos sobre FP y FN.
Cantu-Reyna C, Zepeda LM, Montemayor R, Benavides S, Gonzalez HJ, Vazquez-Cantu M, et al. Incidence of inborn errors of metabolism by expanded newborn screening in a Mexican hospital. <i>Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening</i> . 2016;4 (no pagination).	Programa local realizado en centro privado, pequeña cobertura, muestra venopunción.
Boelen A, Ruiter AF, Claahsen-van der Grinten HL, Endert E, Ackermans MT. Determination of a steroid profile in heel prick blood using LC-MS/MS. <i>Bioanalysis</i> . 2016;8(5):375-84. PubMed PMID: 26891684.	Validación de un método de detección.

Estudio	Motivo
Monostori P, Szabo P, Marginean O, Bereczki C, Karg E. Concurrent Confirmation and Differential Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia from Dried Blood Spots: Application of a Second-Tier LC-MS/MS Assay in a Cross-Border Cooperation for Newborn Screening. <i>Horm Res Paediatr.</i> 2015;84(5):311-8. PubMed PMID: 26397944.	Desarrollo y validación de un método propio de diagnóstico y confirmación diagnóstica con LS-MS/MS.
Held PK, Shapira SK, Hinton CF, Jones E, Hannon WH, Ojodu J. Congenital adrenal hyperplasia cases identified by newborn screening in one- and two-screen states. <i>Molecular genetics and metabolism.</i> 2015;116(3):133-8. PubMed PMID: 26296712. PMID: PMC4640991	Resultados parciales del programa
Votava F, Kožich V, Chrastina P, Pešková K, Adam T, Friedecký D, et al. The results of expanded newborn screening in the Czech Republic. <i>Cesko-Slovenska Pediatrie.</i> 2014;69(2):77-86.	Idioma Checo
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. <i>Journal of perinatal medicine.</i> 2014;42(1):121-7. PubMed PMID: 23989111.	Resultados parciales, numerosas pérdidas de pacientes no justificadas.
Pollak A, Kasper DC. Austrian Newborn Screening Program: a perspective of five decades. <i>Journal of perinatal medicine.</i> 2014;42(2):151-8. PubMed PMID: 24225125.	Narrativa
Pezzuti IL, Barra CB, Mantovani RM, Januario JN, Silva IN. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. <i>Jornal de pediatria.</i> 2014;90(3):300-7. PubMed PMID: 24560529.	Resultados parciales de un estudio piloto en Brasil
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. <i>Clinical pediatric endocrinology: case reports and clinical investigations: official journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology.</i> 2014;23(2):35-43. PubMed PMID: 24790385.	Incluido en el informe previo de evaluación
Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, Döbeln U, Nordenström A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden. A 26-year longitudinal prospective population-based study. <i>JAMA Pediatr.</i> 2014;168(6):567-74.	Incluido en el informe previo de evaluación
Lodh M, Kerketta A. Inborn errors of metabolism in a tertiary care hospital of Eastern India. <i>Indian Pediatrics.</i> 2013 December;50(12):1155-6.	No informa del número de RN cribados
Hoehn T, Lukacs Z, Stehn M, Mayatepek E, Philavanh K, Bounnack S. Establishment of the first newborn screening program in the People's Democratic Republic of Laos. <i>Journal of tropical pediatrics.</i> 2013;59(2):95-9. PubMed PMID: 23104563.	Programa piloto Laos, cobertura no representativa, organización del NBS no aplicable.

Estudio	Motivo
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. <i>Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry</i> . 2013;421:73-8. PubMed PMID: 23481450.	Incluido en el informe previo de evaluación
Gidlöf S, Falhammar H, Thilén A, Döbeln U, Ritzén M, Wedell A, et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2013;1:35-42.	Incluido en el informe previo de evaluación
Dluholucký S, Knapková M. Newborn screening in Slovakia - From 1985 till today. <i>Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae</i> . 2013;60(SUPPL. 8):32-6.	Incluido en el informe previo de evaluación
Chan CL, McFann K, Taylor L, Wright D, Zeitler PS, Barker JM. Congenital adrenal hyperplasia and the second newborn screen. <i>The Journal of pediatrics</i> . 2013;163(1):109-13.e1. PubMed PMID: 23414665.	Incluido en el informe previo de evaluación
EPIDEMIOLOGÍA (HSC)	
Mazzilli R, Stigliano A, Delfino M, Olana S, Zamponi V, Iorio C, et al. The high prevalence of testicular adrenal rest tumors in adult men with congenital adrenal hyperplasia is correlated with ACTH levels. <i>Frontiers in Endocrinology</i> . 2019;10 (JUN) (no pagination) (335).	No se ajusta al objetivo.
Gialluisi A, Menabo S, Baldazzi L, Casula L, Meloni A, Farci MC, et al. A genetic epidemiology study of congenital adrenal hyperplasia in Italy. <i>Clinical genetics</i> . 2018;93(2):223-7. PubMed PMID: 28644547.	Resultados no de interés, no aplicables.
Rodriguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodriguez A, et al. [Recommendations for the diagnosis and treatment of classic forms of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia]. <i>Anales de pediatría (Barcelona, Spain : 2003)</i> . 2017;87(2):116.e1-.e10. PubMed PMID: 28161392.	Narrativa.
Parviainen L, Porter J, Withe M, Rycroft C, Sabar U. Patient and caregiver burden in congenital adrenal hyperplasia (CAH) in children: Results of a structured literature review. <i>Value in Health</i> . 2017;20 (9):A524.	Abstract congreso.
Ng SM, Stepien K. Glucocorticoid replacement regimens in the treatment of 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2017;2017 (1) (no pagination)(CD012517).	Protocolo de estudio, resultados publicados como abstract de congreso.
Hayashi GY, Carvalho DF, de Miranda MC, Faure C, Vallejos C, Brito VN, et al. Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birthweight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2017;86(4):480-7. PubMed PMID: 27978607.	Validez umbrales de corte. No especifica límite temporal del estudio.
Dumeige L, Bouvattier C, Lombes M. New insights in congenital adrenal hyperplasia. <i>Annales d'Endocrinologie</i> . 2017 October;78(Supplement 1):S21-S30.	Revisión narrativa en francés.

Estudio	Motivo
Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, et al. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: A japan endocrine society clinical practice guideline. <i>Endocrine Journal</i> . 2016;63(9):765-84.	Replica las recomendaciones de la GPC Ishii 2016.
Van Batavia JP, Kolon TF. Fertility in disorders of sex development: A review. <i>Journal of pediatric urology</i> . 2016;12(6):418-25. PubMed PMID: 27856173.	Revisión narrativa.
Bonfig W, Roehl F, Riedl S, Dörr H, Bettendorf M, Brämwig J, et al. Blood Pressure in a Large Cohort of Children and Adolescents With Classic Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency. <i>Am J Hypertens</i> . 2016;29(2):266-72.	Incluida en RS Tamhane.
Dorr HG, Binder G, Reisch N, Gembruch U, Oppelt PG, Wieacker P, et al. Experts Opinion on the Prenatal Therapy of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency - Guideline of DGKED * in cooperation with DGGG (S1-Level, AWMF Registry No174/013, July 2015). <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> . 2015;75(12):1232-8.	Consenso de expertos incluido en la GPC Speiser 2018.
Witsch-Baumgartner M, Baumgartner-Parzer S. Austrian practice guidelines of molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-OH-deficiency. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2014;1):S49-S50.	Abstrac congreso.
Bonfig W, Schwarz HP. Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2014;81(6):871-5.	Actualizado en un estudio posterior.

