

# Situación actual en nuestro país

## The current situation in Spain

Sofía Quinteiro González

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil Las Palmas de Gran Canaria*

### Resumen

La inclusión de una enfermedad en un programa de cribado debe realizarse de manera racional y eficiente para los cribados de los que se disponga de suficiente evidencia científica sobre los beneficios en salud y los estudios de coste-efectividad.

En España existe una desigualdad importante en los programas de cribados neonatales de las diferentes comunidades autónomas, y concretamente el cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) se lleva a cabo tan sólo en nueve comunidades autónomas: Aragón, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Extremadura, Comunidad de Madrid, La Rioja, Canarias (2021), Asturias (2022) y País Vasco (2023).

Entre otros criterios, la justificación del cribado de la HSC se basa en que la detección precoz de la forma clásica con pérdida salina (antes de la sintomatología clínica), seguida de un tratamiento inmediato, puede prevenir la crisis suprarrenal y, por tanto, la mortalidad y la morbilidad asociadas a esta patología.

Los falsos positivos que reducen el rendimiento de la prueba se aminoran de manera importante al aplicar protocolos específicos y utilizar la espectrometría de tándem en masas como prueba de segundo nivel, y umbrales de corte ajustados por edad gestacional y peso al nacer.

### Abstract

The inclusion of a disease in a neonatal screening programme must be carried out in a rational and efficient way for screenings for which there is

sufficient scientific evidence on health and cost-effectiveness studies.

There are significant levels of inequality in neonatal screening programmes between Spain's different autonomous communities, and neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH) is carried out in only nine: Aragón, Castilla-La Mancha, Castilla and León, Extremadura, Madrid, La Rioja, Canarias (2021), Asturias (2022) and País Vasco (2023).

Among other criteria, the justification for CAH screening is based on the fact that early detection of the classic form with saline loss (before clinical symptoms) followed by immediate treatment may prevent adrenal crisis, and therefore the mortality and morbidity associated with this pathology.

False positives that limit the effectiveness of the test are significantly reduced by applying specific protocols and using the tandem mass spectrometry as a second level test, and cut-off thresholds adjusted for gestational age and birth weight.

### Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) se considera un importante problema de salud. A nivel mundial, los programas de cribado estiman una incidencia de un caso por cada 15.459 nacimientos (6,46/100.000 recién nacidos), aunque con variaciones étnicas y geográficas importantes. En Europa, la tasa de detección fue similar a la mundial, con 6,37 casos por cada 100.000 recién nacidos, y en España se estimó en 5,48 por cada 100.000 recién nacidos.

La HSC clásica con pérdida salina representa el 75% de los casos y es la forma más grave que se manifiesta con crisis de pérdida salina en el período neonatal. Si no se detecta y trata a tiempo, puede producir la muerte en las primeras semanas de

Correspondencia:  
Sofía Quinteiro González  
Hospital Materno-Infantil Las Palmas de Gran Canaria  
Avenida marítima sur s/n. 35016  
sofiaquinteirogonzalez@gmail.com

vida. En ausencia de cribado, la bibliografía informa de tasas de mortalidad neonatal que oscilan entre el 0 y el 4%. La HSC virilizante simple representa 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). Con frecuencia produce algún tipo de enfermedad psiquiátrica o 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, talla baja, mayor riesgo vascular, obesidad, y alteraciones de la salud sexual y la función reproductiva.

### Características generales del cribado neonatal

En España existe una desigualdad importante en los programas de cribados neonatales de las diferentes comunidades autónomas, que oscilan desde las ocho enfermedades estudiadas en Asturias, Baleares, Canarias y la Comunidad Valenciana, a las 35 de Andalucía o a las 40 de Murcia y Melilla.

La HSC es una de las enfermedades candidatas que se deben incorporar<sup>(1)</sup> en los programas de cribado neonatal. Las transferencias de las competencias en materia de salud pública a las comunidades autónomas permitieron a lo largo de los años la incorporación de nuevos programas de detección precoz, que difieren en la oferta de las enfermedades que se criban.

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 (European Society for Paediatric Endocrinology), la americana y la japonesa, han actualizado sus guías de práctica clínica y recomiendan actualmente su inclusión. Los criterios y el proceso de toma de decisiones utilizados en algunos países para valorar la ampliación de un programa de cribado neonatal son similares a los de España y se basan en la evaluación de la evidencia científica o en modelos de gradación de la evidencia. Sin embargo, y a pesar de todo ello, existe una gran variabilidad: el cribado de la HSC se realiza de forma universal en todo el territorio de Estados Unidos y de Nueva Zelanda, y en Canadá se ofrece en seis de sus 15 provincias. A nivel europeo, está incluido en 19 países.

A nivel nacional también se observa esta heterogeneidad. Las primeras comunidades autónomas que

incluyeron el cribado de la HSC en sus respectivos programas de cribado neonatal fueron la Región de Murcia en 1988, Extremadura en 1988 y la Comunidad de Madrid en 1990. En la actualidad son nueve las comunidades autónomas que realizan su cribado: Aragón, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Extremadura, Comunidad de Madrid, La Rioja, Canarias (2021), Asturias (2022) y País Vasco (2023).

La detección precoz de las formas clásicas de la HSC cumple los criterios clásicos de inclusión en los programas de cribado neonatal. Estos criterios, redactados por Wilson y Junger<sup>(2)</sup>, siguen vigentes y pueden resumirse en cuatro puntos fundamentales:

- La enfermedad produce una grave morbilidad (posible mortalidad) y no es fácilmente reconocible clínicamente en el período neonatal.
- Existe un tratamiento eficaz, inmediato y de fácil realización. La intervención médica adecuada reduce la morbilidad y las posibles discapacidades asociadas.
- Tiene una relativa alta frecuencia (>1/10.000-15.000).
- Existe un parámetro de cribado y un procedimiento analítico sensible y específico, simple, fiable, rápido y económico.

### Situación actual del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita por comunidades

Actualmente, la HSC se criba en nueve comunidades autónomas. Desde el inicio hasta diciembre de 2016 se analizaron 1.661.554 recién nacidos, y se han detectado 79 casos con HSC clásica (pérdida salina + virilizante simple), con una incidencia de la enfermedad de 1/21.032.

En la [Tabla 1](#) se resumen los datos de población cribada en el período 2014-2018 de cuatro comunidades autónomas.

Según el método de detección, y sobre la base de los datos disponibles, 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 (el 58% por cribado frente al 42% por sospecha 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

Tabla 1. HSC clásica: número de casos, población cribada e incidencia en el nacimiento.

Estudio	Período	Población cribada	Número de casos PS VS	Tasa de detección	Tasa por 100.000 recién nacidos
Aragón	2024-2018	54.029	4	1:13.507	7,4
Castilla-La Mancha	2016	15.335	4	1:3.833	26
Comunidad de Madrid	2016-2018	191.038	7	1:27.291	3,66
La Rioja	2014-2018	13.239	0	–	–
<b>Total de HSC en las CC. AA.</b>		<b>273.641</b>	<b>15</b>	<b>1:18.242</b>	<b>5,48</b>

CC. AA.: comunidades autónomas; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; PS: pérdida salina; VS: virilizante simple.

cribado se detecta mayor proporción de niños (el 85% de niños frente al 28% de niñas), mientras que por sospecha clínica la proporción de niñas es mayor (72% de niñas frente al 15% de 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 basándose en la presencia de una crisis salina, pigmentación del escroto, diagnóstico prenatal o historia familiar<sup>(3,4)</sup>. 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 sólo las que presenten grados leves (Prader I-II) o ausentes y pasen desapercibidas en el examen clínico se detectarían por cribado<sup>(5)</sup>.

### Cribado neonatal de la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita

El cribado de la enfermedad se realiza mediante la cuantificación del nivel de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) en muestra de sangre (biomarcador principal) con técnicas de fluoroinmunoensayo a tiempo retardado, y el método DELFIA® es el más empleado. Sin embargo, tanto la 17OHP como el resto de los biomarcadores utilizados también son indicativos de las formas no clásicas de HSC, de la deficiencia de 11β-hidroxilasa (11β-OHD) o de 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 17OHP, lo que genera reacciones cruzadas con otros esteroides suprarrenales, especialmente en prematuros. Entre las causas de falsos positivos destacan la prematuridad y el bajo peso al nacer, así como la presencia de enfermedades concurrentes, el estrés, la administración de esteroides o la recogida de la muestra de sangre muy temprana, que originan elevaciones inespecíficas y transitorias del nivel de 17OHP.

Para mejorar el rendimiento de la prueba se desarrolló un anticuerpo más específico para 17OHP y se recomienda realizar un protocolo de cribado en dos niveles: como primer nivel, realizar un fluoroinmunoensayo estratificando los umbrales de corte en función de la edad gestacional y/o el peso al nacer, y como segundo nivel utilizar la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de tandem en masas para determinar el perfil de hormonas esteroideas<sup>(6-9)</sup>.

Un aspecto de especial importancia es el momento de la toma de muestra. El nivel de 17OHP normalmente está elevado al nacer y disminuye rápidamente en los primeros días de vida. Por lo general, se recomienda que la muestra se extraiga al tercer día de vida y que no supere el séptimo.

En una revisión sistemática de la bibliografía 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 (2014-2019). Las búsquedas se realizaron en las principales bases de datos biomédicas: Medline, Embase, Cochrane Library, HTA, DARE, INAHTA, CADTH, GIN y Tripdatabase, entre otras, y se actualizaron periódicamente las búsquedas<sup>(10)</sup>.

De forma concordante, los estudios mostraron peores resultados entre los recién nacidos prematuros y/o de bajo peso al nacer comparados con los recién nacidos a término, y se estimó una diferencia entre dos y 10 veces superior. A nivel nacional, el porcentaje de falsos positivos detectado fue más de cuatro veces superior al de los estudios internacionales. El valor predictivo positivo de la prueba fue bajo y próximo al 3% en el cribado en una etapa, y aumentó al 5% en el cribado en dos etapas. Entre las causas de falsos negativos se incluyen el tratamiento de la madre con glucocorticoides durante el embarazo, la administración de esteroides debido a la prematuridad o la presencia de mutaciones leves-moderadas.

En la [Tabla 2](#) se recogen, a modo de resumen, las principales características de los protocolos de cri-

Tabla 2. Protocolos de cribado en una etapa: edad de la toma de la muestra y método de detección.

Estudio	País	Período	Edad del cribado	Primera prueba	
				Método (kit)	Marcador ponderado (17OHP)
Aragón	España	2014-2018	48-72 horas	FIA (DELFI <sup>®</sup> )	EG
Castilla-La Mancha		2016	48-72 horas	FIA (DELFI <sup>®</sup> )	EG y PN
Comunidad de Madrid		2016-2018	48 horas	(DELFI <sup>®</sup> )	EG, PN y sexo
La Rioja		2014-2018	48-72 horas	FIA (DELFI <sup>®</sup> )	EG
Gong, 2019	China	2014-2018	72 horas-7 días	FIA (AutoDELFI <sup>®</sup> )	>30 nmol/L <sup>a</sup> (rellamada)
Kopacek, 2019	Brasil	2014-2016	3-5 días	FIA (GSP <sup>®</sup> )	PN
Pode-Shakkeed, 2019	Israel	2008-2017	36-72 horas	FIA (AutoDELFI <sup>®</sup> )	PN y EG (rellamada o derivación inmediata)
Van der Linde, 2019	Países Bajos	2002-2013	3-7 días	FIA (AutoDELFI <sup>®</sup> o GSP <sup>®</sup> )	EG (o PN) (derivación o rellamada dudosos)
DGNS, 2019	Alemania (seis laboratorios)	2014-2018	36-72 horas	FIA (DELFI <sup>®</sup> ) AutoDELFI <sup>®</sup> o GSP <sup>®</sup> )	PN y/o EG
NBS, 2019	Italia (tres laboratorios)	2016-2018	48-72 horas	FIA (GSP <sup>®</sup> )	EG
Hinojosa, 2018	México	2017-2018	3-5 días	FIA (GSP <sup>®</sup> )	>20 nmol/L (duplicado) >100 nmol/L (derivación)
Pearce, 2016	Estados Unidos	2007-2014	24-48 horas	FIA (GSP <sup>®</sup> )	EG y PN (duplicado o derivación inmediata)
HAS, 2015	Francia	2015	72-96 horas	FIA (AutoDELFI <sup>®</sup> , GSP <sup>®</sup> ) RIA (Iba-CisBi)	EG (duplicado o derivación inmediata)
Odenwald, 2015	Alemania	1999-2011	36-72 horas	FIA (AutoDELFI <sup>®</sup> )	EG y PN Edad de la toma de la muestra
Tsuji, 2015	Japón	1989-2013	4-7 días	ELISA	EG Edad y peso en el test (duplicado y rellamada)
Al Hosani, 2014	Emiratos Árabes Unidos	2007-2011	≥48 horas	FIA (DELFI <sup>®</sup> )	30-90 nmol/L (rellamada) >90 nmol/L (derivación)
Nascimento, 2014	Brasil	2001-2010	3-5 días	(AutoDELFI <sup>®</sup> y GSP <sup>®</sup> )	PN (duplicado)
Pezzuti, 2014	Brasil	2007-2008	3-7 días	Umelisa	80-160 nmol/L (rellamada) >160 nmol/L (derivación)

Fuente: 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; 17OHP: 17-hidroxiprogesterona; EG: edad gestacional; FIA: fluoroinmunoensayo; PN: peso al nacer; RIA: radioinmunoensayo.

bado utilizados por los programas de cribado neonatal incluidos en esa revisión.

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.

### Argumentos a favor y en contra del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

Los argumentos a favor del cribado se sustentan principalmente en:

- Prevenir la crisis suprarrenal con pérdida salina potencialmente letal y con secuelas importan-

tes irreversibles. La mayoría de los casos detectados por cribado se encuentra ya en su domicilio en el momento del diagnóstico, y los varones afectados son los de mayor riesgo. En ausencia de cribado, la bibliografía informa de tasas de mortalidad asociadas a la pérdida salina que oscilan entre el 0 y el 4%<sup>(11,12)</sup>; sin embargo, un estudio *post mortem* realizado en el Reino Unido no encontró evidencia de que en población no cribada los niños con pérdida salina falleciesen antes del diagnóstico<sup>(13)</sup>.

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 recién nacidos 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 (segunda semana de vida).

- Conseguir una menor hiponatremia en los recién nacidos detectados por el cribado en comparación con los detectados por la clínica.
- Prevenir la asignación incorrecta del sexo en niñas con la forma virilizante simple.
- Evitar la hiperandrogenización mediante el diagnóstico precoz de las formas virilizantes simples.
- Disminuir el estrés en las familias en los niños detectados y el tiempo de hospitalización al diagnosticarse precozmente.

En contra del cribado se enuncian una serie de cuestiones:

- Los datos que señalan una reducción de la morbimortalidad son escasos y de una calidad media-baja.
- El período de latencia de las formas con pérdida salina es reducido y puede comenzar antes con la clínica si se retrasan los resultados del cribado.
- En el caso de la HSC clásica con pérdida salina es imprescindible que no se produzca un retraso en el diagnóstico precoz, antes de que el recién nacido debute con la clínica, para que se obtenga el beneficio del cribado en cuanto a la reducción de la mortalidad y de las secuelas irreversibles de la crisis suprarrenales. La detección del caso debe producirse a la semana de vida (7-8 días) para que el programa sea efectivo.

- Respecto a los puntos de corte y el porcentaje de falsos positivos, no existe un protocolo estándar ni un consenso sobre los puntos de corte para la interpretación de la prueba analítica. El cumplimiento de los criterios de calidad incluye disponer de puntos de corte propios, establecidos por semanas de gestación y sexo, lo que permite disminuir el número de casos falsos positivos y aumentar el valor predictivo positivo de la prueba.
- Dificil interpretación de los resultados por reacciones cruzadas y, sobre todo, en los recién nacidos pretérmino.
- Bajo valor predictivo positivo del método analítico (DELFA<sup>®</sup>), que conlleva el seguimiento innecesario de un elevado número de falsos positivos.
- Identificación de pacientes asintomáticos en los que se desconocen los posibles efectos adversos del tratamiento.
- No identifica a todos los pacientes con formas moderadas de la HSC clásica.

### Estudios genéticos en el cribado neonatal

La implementación de la espectrometría de tándem en masas representa uno de los avances más destacados de los últimos años, ya que su introducción posibilitó la detección simultánea de más de 40 trastornos metabólicos diferentes. A pesar de su importancia, el cribado neonatal actual se enfrenta a varios problemas, entre los cuales se incluyen la necesidad de reducir los resultados falsos positivos y falsos negativos, mejorar la tasa de detección positiva y ampliar el espectro de trastornos evaluados.

En este contexto, las pruebas genéticas, y en particular la secuenciación de nueva generación, emergen como posibles técnicas complementarias sumamente valiosas para el cribado neonatal convencional, especialmente en casos de trastornos que no cuentan con metabolitos o biomarcadores específicos detectables mediante espectrometría de tándem en masas u otras técnicas bioquímicas.

Frente a la determinación de la 17OHP, que en el período perinatal se ve interferida por la inmadurez suprarrenal, situaciones de estrés, etc., el genotipo se reconoce como dato de ayuda para el tratamiento de pacientes con HSC, también en el contexto del cribado neonatal<sup>(14,15)</sup>.

En comparación con el genotipado de *CFTR* incluido en el propio cribado de la fibrosis quística,

*CYP21A2* tiene la ventaja de que una batería limitada de alteraciones frecuentes (puntuales y delecciones) garantiza una cobertura superior (>90%) y es menor la frecuencia de portadores. *CYP21A2* tiene en contra la complejidad del *locus* que se debe analizar, una mala adaptabilidad a las técnicas de alto rendimiento y la necesidad de contar con una experiencia en este *locus* concreto<sup>(16)</sup>. El *locus CYP21A2* incluye un pseudogén en el que preexisten la mayoría de las mutaciones causales y hay reordenamientos complejos en los alelos normales y mutados.

El genotipo de *CYP21A2* es notablemente informativo para la HSC y puede utilizarse en los casos positivos del cribado neonatal (con o sin clínica) para descartar, confirmar y clasificar la enfermedad; sin embargo, es imprescindible disponer de un análisis e interpretación de expertos, dadas las especiales características del *locus*.

### Coste-efectividad del cribado neonatal de la forma clásica de hiperplasia suprarrenal congénita

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, 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 años de vida ajustados por calidad, se sitúa en torno a los 20.000-25.000 euros<sup>(17)</sup>.

La efectividad, la seguridad y la eficiencia clínica del cribado neonatal de la forma clásica de HSC se evaluaron en 2013 y los resultados indicaron cierto grado de incertidumbre en el cumplimiento de nueve de los 18 requisitos esenciales para su implantación recogidos en el *Documento marco sobre cribado poblacional* del Ministerio de Sanidad<sup>(18)</sup>.

Según los resultados de esta evaluación, el programa de cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita es más costoso y más efectivo que la detección clínica. El incremento en los costes medios por neonato al implantar el cribado es de 1,71 euros y el incremento en la esperanza de vida media de la población es de 0,00022 años, lo que conllevaría un coste incremental por año de vida ganado de 7.899 euros, inferior al umbral de 30.000 euros por año de vida ganado usado habitualmente como referencia en España.

### Conclusiones

- La HSC clásica es un problema importante de salud cuya incidencia en Europa varía entre

1:975-1:16.964 recién nacidos, y en nuestro país se estima en 1:16.441.

- Las formas con pérdida salina presentan una elevada morbimortalidad si no se tratan a tiempo; por tanto, la prioridad del cribado es detectar estos casos antes de la aparición de los síntomas clínicos.
- Aunque el análisis de la 17OHP puede ser una herramienta efectiva para la detección precoz de la HSC, es una prueba con una elevada tasa de falsos positivos y con valores difíciles de interpretar.
- La evidencia 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 edad gestacional y el peso al nacer, y utilizar la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de tándem en masas como prueba de segundo nivel parece mostrar mejor capacidad para detectar las formas de HSC con pérdida salina.
- Entre otros criterios, la justificación del cribado de la HSC se basa en que la detección precoz de la forma clásica con pérdida salina (antes de la sintomatología clínica), seguida de un tratamiento inmediato, puede prevenir la crisis suprarrenal y, por tanto, la mortalidad y la morbilidad asociadas a esta patología.
- Los daños o riesgos derivados de un programa de cribado se concentran en los falsos positivos, que reducen el rendimiento de la prueba, y generan ansiedad y preocupación en los padres mientras no se obtienen los resultados definitivos; y en el sobrediagnóstico y el sobretratamiento debidos a la identificación de genotipos leves asintomáticos o de elevaciones transitorias del nivel de 17OHP. Sin embargo, aquellos se reducen de manera importante al aplicar protocolos específicos y utilizar la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de tándem en masas como prueba de segundo nivel, y umbrales de corte ajustados por edad gestacional y peso al nacer.
- La implantación del cribado de la HSC sería coste-efectiva para una disponibilidad a pagar 30.000 euros por año de vida ganado, asumiendo una sensibilidad de las formas con pérdida salina en ausencia de cribado del 85%.
- Debe existir una valoración explícita del impacto que el programa tendrá en el sistema de salud en el que se va a integrar. Precisaré una evaluación de la infraestructura y los recursos, humanos y materiales.

## Bibliografía

- Choi JH, Kim GH, Yoo HW. Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21:1-6.
- Wilson JM, Junger G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers.* Núm. 34. World Health Organization. Geneva; 1968.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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/>.
- 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.
- Dorr HG, Odenwald B, Nennstiel-Ratzel U. Early diagnosis for children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency by newborn screening. *Int J, Neonatal Screen.* 2015;1:36-44.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nordenström A, Ahmed S, Jones J, Coleman M, Price DA, Clayton PE, et al. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: Implications for neonatal screening. *Horm Res.* 2005;63:22-8.
- Grosse SD, van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res.* 2007;67:284-9.
- Kolahdouz M, Mohammadi Z, Kolahdouz P, Tajamolian M, Khanahmad H. Pitfalls in molecular diagnosis of 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *Adv Biomed Res.* 2015;4:189-98.
- 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.
- Castilla I, Vallejo-Torres L, Rica-Echevarría I, Rodríguez-Sánchez A, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Rausell D, Valcárcel-Nazco C, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del

cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.